

N° 772.190



Classification internationale :

A61K1 C07D

Brevet de la Belgique

17-1-1972

MINISTÈRE DES AFFAIRES ÉCONOMIQUES

**BREVET D'INVENTION**

Le Ministre des Affaires Economiques,

*Vu la loi du 24 mai 1854 sur les brevets d'invention;**Vu la Convention d'Union pour la Protection de la Propriété Industrielle;**Vu le procès-verbal dressé le 3 septembre 1971 à 15 h 50*

au Service de la Propriété industrielle;

**ARRÊTE :**

Article 1. — Il est délivré à la Sté dite: JOHN WYETH & BROTHER LIMITED,  
Huntercombe Lane South, Taplow, Maidenhead, Berkshire  
(Grande-Bretagne),

repr. par l'Office Kirkpatrick-G.C.Plucker à Bruxelles,

un brevet d'invention pour: Nouvelles compositions pharmaceutiques conte-  
nant des dérivés de pyridine, de tétrahydropyridine et de  
pipéridine.

qu'elle déclare avoir fait l'objet de demandes de brevet  
déposées en Grande-Bretagne les 3 septembre 1970, n° 42090/70  
et 22 juillet 1971, n° 34376/71.

Article 2. — Ce brevet lui est délivré sans examen préalable, à ses risques et  
périls, sans garantie soit de la réalité, de la nouveauté ou du mérite de l'invention, soit  
de l'exactitude de la description, et sans préjudice du droit des tiers.

Au présent arrêté demeurera joint un des doubles de la spécification de l'invention  
(mémoire descriptif et éventuellement dessins) signés par l'intéressé et déposés à l'appui  
de sa demande de brevet.

Bruxelles, le 15 octobre 1971

PAR DÉLÉGATION SPÉCIALE:

Le Directeur Général

MÉMOIRE DESCRIPTIF

DÉPOSÉ A L'APPUI D'UNE DEMANDE

DE

BREVET D'INVENTION

FORMÉE PAR

JOHN WYETH & BROTHER LIMITED

pour

Nouvelles compositions pharmaceutiques contenant  
de dérivés de pyridine, de tétrahydropyridine et  
de piperidine.

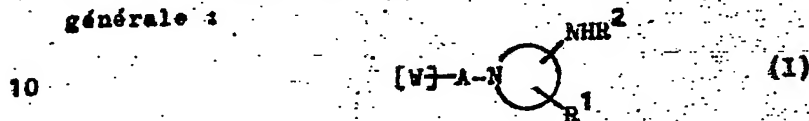
Demandes de brevets anglais nos. 42090/70 du 3 septembre 1970 et  
34376/71 du 22 juillet 1971 en sa faveur.

FB-5P.

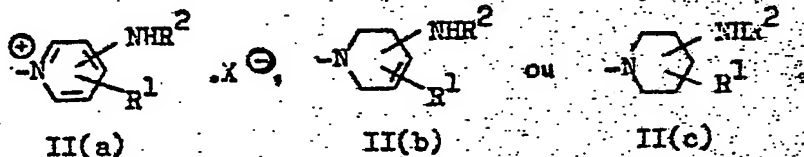
H-85/95.

La présente invention concerne des compositions pharmaceutiques contenant des composés hétérocycliques, les nouveaux composés contenus dans ces compositions et des procédés permettant leur préparation.

- 5 Selon l'un de ses aspects, l'invention concerne des compositions pharmaceutiques contenant un véhicule non toxique et, comme ingrédient actif, un composé hétérocyclique de formule générale :



dans laquelle  $-N \begin{array}{c} \text{NHR}^2 \\ \text{R}^1 \end{array}$  représente un système cyclique de formule générale :

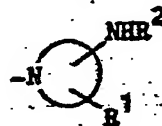


- 15 W représente un radical cycloalkyle dont le cycle comporte 5 à 7 atomes de carbone ou un radical aryle ou hétéroaryle autre qu'un radical indolye, tous ces radicaux pouvant être substitués ou non substitués, A est un radical alkylène inférieur, un radical mono- ou di-céto-alkylène inférieur ou un dérivé d'oxime, d'amino-guanidone ou d'hydrazone substituée ou non substituée de ce radical, un radical hydroxy-alkylène inférieur ou un radical bivalent
- 20 de formule  $-NH.CO.(CH_2)_n-$ ,  $-N.CH_2.C \equiv C.CH_2-$ ,

Acyle

- 25  $-O-CH_2.\overset{OH}{\underset{|}{CH}}.CH_2$  ou  $-O-(\text{alkylène inférieur})-$ ,  $R^1$  représente un atome d'hydrogène, un halogène ou un groupe alkyle inférieur,  $R^2$  représente un atome d'hydrogène ou le groupe  $-COR$ , R est un radical aryle substitué ou non substitué (y compris les radicaux hétéroaryliques), alkoxy inférieur, aryloxy, aryl-alkyle inférieur,
- 30 aryl-(alkyle inférieur)-oxy, diaryl-(alkyle inférieur), cycloalkyle

contenant 5 à 7 atomes de carbone cycliques ou un radical alkyle inférieur,  $n$  est un nombre entier égal à 1, 2 ou 3,  $X^{\ominus}$  est un anion, "Acyle" est un radical acylique, et le terme "inférieur" utilisé indique que le radical contient 1 à 6 atomes de carbone), et les sels d'addition d'acides et les sels d'ammonium quaternaire de ces composés dans lesquels



10 désigne un système cyclique de formule II(b) ou II(c).

Il y a lieu de remarquer que le terme "alkylène" utilisé dans le présent mémoire désigne à la fois des radicaux à chaîne droite et à chaîne ramifiée, le terme "inférieur" signifie que le radical en question contient 1 à 6 atomes de carbone, de pré-  
15 férence 1 à 4 atomes de carbone et l'expression "radical aryle ou hétéroaryle" désigne un radical de caractère aromatique.

Les composés de formule (I) contenus dans les compositions pharmaceutiques mentionnées ci-dessus déploient une activité pharmacologique, par exemple une activité anti-inflammatoire  
20 et/ou exercent une action sur le système cardio-vasculaire (par exemple une activité hypo-tensive et/ou anti-hypertensive) et/ou une activité anti-histaminique et parfois une activité sur le système nerveux central (par exemple une activité sédatrice ou anti-convulsive), lorsqu'ils sont expérimentés sur les animaux  
25 à sang chaud.

Un second aspect de l'invention réside dans certains composés nouveaux de formule générale (I) (dans laquelle :



30 W, A,  $R^1$ ,  $R^2$ , R,  $X^{\ominus}$ , Acyle et le terme "inférieur" ont les définitions données ci-dessus), ainsi que les sels d'addition d'acides et les sels d'ammonium quaternaire de ces composés dans  
35 lesquels





7233

- désigne un système cyclique de formule II(b) ou II(c), à condition que (i) lorsque W est un radical phényle, A est un radical éthylène, R est un radical phényle ou benzyle et R<sup>1</sup> est un atome d'hydrogène ou que lorsque W est un radical phényle, A est un radical méthylène, R est un radical phényle, p-chlorophényle ou p-méthylphényle et R<sup>1</sup> est un atome d'hydrogène, les composés soient toujours sous la forme d'un sel d'addition d'acide ou d'un sel d'ammonium quaternaire, et (ii) que lorsque W est un radical phényle, A est un radical éthylène et R<sup>2</sup> est un groupement COR dans lequel R est un radical méthyle, R<sup>1</sup> soit un atome d'halogène ou un groupe alkyle inférieur.

Outre leurs propriétés pharmacologiques intéressantes mentionnées ci-dessus, les nouveaux composés de l'invention sont des composés intermédiaires pour la préparation d'autres composés de formule (I).

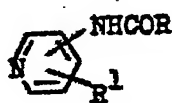
Les exemples de radicaux W comprennent des radicaux phényle non substitués ou phényle substitués par un ou plusieurs groupes, qui peuvent être semblables ou différents et choisis entre des halogènes (par exemple fluor, chlore ou brome), groupes alkyle inférieurs (par exemple méthyle, éthyle, propyle ou butyle), groupes alkoxy inférieur (par exemple méthoxy, éthoxy, propoxy ou butoxy), nitro, amino (y compris des groupes amino à substituants alkyle ou dialkyle), en particulier dialkylamino (par exemple diméthylamino ou diéthylamino), des groupes acyl-amino, en particulier alcanoylamino [par exemple acétylamino (acétamido)], hydroxyle, carboxyle, (alkoxy inférieur)-carbonyle, alkylène-dioxy (par exemple méthylènedioxy), trihalogènalckyle (par exemple trifluorométhyle), mercapto, méthylthio, méthylsulfonyle, phényle et phényle substitué par un ou plusieurs des substituants mentionnés ci-dessus en ce qui concerne le groupe phényle W substitué. D'autres exemples de radicaux W comprennent des radicaux cycloalkyle (par exemple cyclohexyle), 1,2,3,4-tétrahydro-naphtyle (par exemple 1,2,3,4-tétrahydro-napht-6-yle), naphtyle et indényle qui peuvent être ou non substitués comme indiqué ci-dessus pour le groupe phényle W substitué, et des radicaux hétérocycliques tels que thiényle (par exemple 2-thiényne), benzo[b]thiényne (par exemple 3-benzo[b]-

thiényle), furyle, pyrrolyle (par exemple 3-pyrrolyle), imidazolyle (par exemple 4-imidazolyle), pyrazolyle (par exemple 4-pyrazolyle), pyridyle (par exemple 2- et 4-pyridyle), pyrimidinyle (par exemple 4-pyrimidinyle), quinoléyle (par exemple 2-quinoléyle), thiazolyle (par exemple 2-, 4- et 5-thiazolyle), isothiazolyle, oxazolyle, isoxazolyle, benzimidazolyle (par exemple 2-benzimidazolyle), benzo-1,4-dioxannyle (par exemple benzo-1,4-dioxanne-2-yle) et benzindolyle, notamment benz[g]-indolyle (par exemple 3-benz[g]indolyle), ces radicaux hétérocycliques pouvant être ou non substitués comme indiqué pour le groupe phényle W substitué. Des exemples de radicaux A comprennent les radicaux méthylène, éthylène, propylène, butylène, oxoéthylène, oxalyle, oxo-propylène, hydroxyéthylène et hydroxy-propylène. Des exemples de radicaux R<sup>1</sup> comprennent l'hydrogène, les halogènes (par exemple fluor, chlore ou brome) et des groupes alkyle inférieurs (par exemple méthyle, éthyle, propyle et butyle). Des exemples de radicaux R comprennent les mêmes exemples que ceux qui ont déjà été indiqués en ce qui concerne les radicaux aryle et hétéroaryle W et aussi les radicaux méthoxy, éthoxy, propoxy, butoxy, phénoxy, benzyle, phénéthyle, benzyloxy, diphénylméthyle, cyclopentyle, cyclohexyle, cycloheptyle, méthyle, éthyle, propyle et butyle. Des exemples de sels d'addition d'acides comprennent les sels formés à partir d'acides minéraux et organiques, notamment les sels d'addition d'acides acceptables du point de vue pharmaceutique tels que sulfate, chlorhydrate, bromhydrate, iodhydrate, nitrate, phosphate, sulfonate (par exemple méthane-sulfonate et p-toluène-sulfonate), acétate, maléate, fumarate, tartrate et formiate.

Les composés de formule générale (I) peuvent être préparés de nombreuses façons, par édification de la molécule à partir de matières premières convenables, d'une manière connue. Ces procédés appliqués à la préparation des nouveaux composés de formule (I) entrent dans le cadre de la présente invention.

Un procédé de préparation de composés de formule générale (I) dans laquelle R<sup>2</sup> est un groupe -COR et A diffère de l'oxime, l'aminoguanidone ou l'hydrazone substitués ou non substitués d'un radical mono- ou di-céto-alkylène inférieur, consiste à

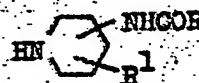
faire réagir un composé de formule générale :



III(a)

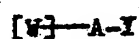


III(b)



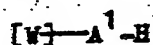
III(c)

avec un agent d'alkylation ou d'acylation de formule générale :



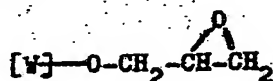
(IV)

(formules dans lesquelles R, R<sup>1</sup>, W et A ont les définitions déjà données et Y est un atome d'halogène ou un atome ou radical équivalent remplaçable, par exemple un radical sulfonyle organique tel que le radical tosylé. A titre de variante, les composés de formule III(b) ou III(c) peuvent être amenés à réagir (i) avec un composé de formule :



(V)

(dans laquelle la chaîne A<sup>1</sup> contient un résidu d'époxide, par exemple de formule :



(VI)

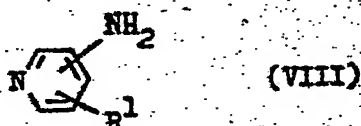
pour former un composé de formule (I) dans laquelle la chaîne A est substituée par un radical hydroxyle, ou bien (ii) avec un composé à substituant vinylique de formule :



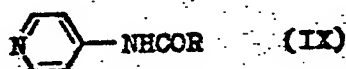
(VII)

(dans laquelle B est un radical alcényle à chaîne droite ou ramifiée, de préférence un radical vinyle) pour former un composé correspondant de formule (I) dans laquelle A est un radical alkylène à chaîne droite ou ramifiée.

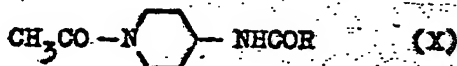
Les composés de formule générale (IV), (V), (VI) et (VII) sont des composés connus ou peuvent être préparés au moyen des procédés connus pour la préparation des composés de ces types. Les matières premières de formule générale III(a), III(b) et III(c) peuvent généralement être préparées par acylation d'un composé amino correspondant de formule générale :



et, le cas échéant, par réduction du système cyclique en noyau de tétrahydropyridine ou de pipéridine correspondant. La matière première de formule générale III(c) est de préférence préparée (i) par formation de l'oxime d'une N-benzyl-4-pipéridone, réduction pour former le composé 4-amino, scylation du groupe amino puis hydrogénéolyse du résidu benzylique ou bien (ii) par traitement de la pyridine de formule :



avec un halogénure de benzyle, par exemple le chlorure de benzyle, pour former le sel quaternaire, réduction avec un borehydrure de métal alcalin pour former la N-benzyl-tétrahydropyridine correspondante qui est ensuite soumise à des opérations concomitantes de débenzylation et de réduction de la double liaison en position 3,4 par hydrogénation catalytique, ou bien (iii) par hydrogénation catalytique du composé (IX) en présence d'anhydride acétique pour former le composé de formule :



suivie d'une hydrolyse sélective du groupe acétyle.

Un second procédé général de préparation de composés de formule (I) dans laquelle  $R^2$  est le groupe  $-COR$ , consiste à faire réagir un composé de formule (I) dans laquelle  $R^2$  est un atome d'hydrogène, avec un dérivé réactif d'un acide de formule générale  $R.COOH$  (dans laquelle  $R$  est un groupe aryle, hétéroaryle, arylalkyle inférieur, diarylalkyle inférieur, cycloalkyle ou alkyle inférieur) ou avec un ester halogéné de formule  $Hal.CO.R$  (dans laquelle  $Hal$  est un atome d'halogène et  $R$  est un radical alkoxy inférieur, aryloxy ou aryloxy inférieur). On a trouvé qu'il est habituellement préférable d'utiliser comme dérivé réactif de l'acide de formule  $R.COOH$  dans le procédé décrit ci-dessus, un halogénure (par exemple le chlorure ou le bromure) ou un anhydride. D'autres exemples de dérivés réactifs de l'acide  $R.COOH$  que l'on peut utiliser comprennent l'azide d'acide, des anhydrides mixtes et des esters actifs. En outre, les composés de formule (I) dans laquelle  $R^2$  est le groupe  $-COR$  peuvent aussi être préparés par traitement d'un composé de formule (I), dans laquelle  $R^2$  est un atome d'hydrogène, avec l'acide  $R.COOH$  en présence d'un agent connu de condensation (par exemple un carbodiimide) ou en activant tout d'abord la fonction amino (par exemple par formation du dérivé phosphazo ou du N-carboxyanhydride) puis en le faisant réagir avec l'acide  $R.COOH$ . En ce qui concerne l'introduction du groupe  $-COR$  dans un composé de formule (I) dans laquelle  $R^2$  est un atome d'hydrogène, on pourra consulter "Chemistry of the Amino Acids" de GREENSTEIN et WINITZ (John Wiley & Sons, Inc., Publishers, 1961) pages 782-883 et 943-1108.

Lorsqu'on désire les composés de formule générale (I) dans laquelle



représente un système cyclique de formule II(b) ou II(c),  $R^2$  est le groupe  $-COR$  et  $A$  est un groupe alkylène inférieur ou un radical mono- ou di-céto-alkylène inférieur ou un radical bivalent de formule  $-N.CH_2.C=C.CH_2-$ , la préparation peut

Acyle



- impliquer une réaction de Mannich utilisant le formaldéhyde, un composé de formule III(b) ou III(c) comme amine secondaire et ou bien un composé VH (dans lequel V a la définition déjà donnée et le composé VH peut donc être considéré comme un composé formé par addition d'un atome d'hydrogène au radical V ; ce composé VH contenant également un site réactif convenable du type connu dans la littérature pour participer à la réaction de Mannich), ou bien un dérivé de V dans lequel la chaîne A a déjà été partiellement formée, et cette chaîne partiellement formée contient un site du type connu dans la littérature pour participer à la réaction de Mannich. Des exemples de ce dernier type de dérivé comprennent les composés  $[W]-CH_3$ ,  $[W]-CO.CH_3$  et  $[W]-N-CH_2-C\equiv CH$ , dérivés qui sont des composés

#### Acyle

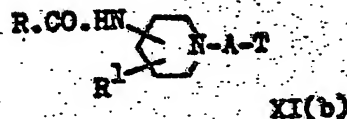
- connus ou que l'on peut préparer au moyen des procédés connus pour la préparation des composés de ces types. Le formaldéhyde utilisé dans la réaction indiquée ci-dessus peut se présenter sous la forme d'une solution dans un solvant inerte ou sous la forme de paraformaldéhyde.
- Les composés de tétrahydropyridine et de pipéridine de formule générale (1) (dans laquelle :



- est un système cyclique de formule II(b) ou II(c),  $R^2$  est le groupe  $-COR$  et A diffère de l'oxime, de l'aminoguanidone ou de l'hydrazone substitué ou non substitué d'un radical mono- ou di-céto-alkylène inférieur), peuvent être préparés à partir d'un composé de formule :



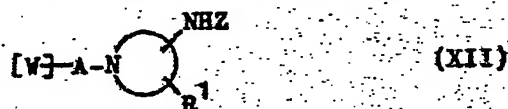
ou





(dans laquelle T est un groupe précurseur connu de W), par réaction avec une autre molécule du type connu dans la littérature pour la formation de W. A ce propos, on pourra consulter les ouvrages classiques de chimie organique tels que les ouvrages suivants : "Organic Chemistry" de Paul Karrer (Elsevier Publishing Company, Inc., 1950) ; "Organic Chemistry" de Fieser & Fieser (Reinhold Publishing Corporation, 1956) ; "Chemistry of Carbon Compounds" de Rodd (Elsevier), Amsterdam, 1951-1969 ; "Heterocyclic Compounds" édité par Elderfield (John Wiley & Sons, Inc., 1950-1968) ; et "Chemistry of the Heterocyclic Compounds" édité par Weissberger (Interscience, 1954). A titre d'exemples de T, on peut mentionner les groupements  $\text{-COOAlkyle}$ ,  $\text{-CO.CH}_2\text{.OH}$  et  $\text{-CH}_2\text{.CH(OAlkyle)}_2$  dans lesquels le groupe "Alkyle" représente un radical alkyle inférieur. A titre d'exemples des corps réactionnels connus pour leur aptitude à réagir avec T, on peut mentionner la o-phénylènediamine, la 1-naphtylhydrazine, ou un mélange de formaldéhyde et d'ammoniac. Les composés de formule XI(a) et XI(b) peuvent être obtenus au moyen de procédés connus en pratique pour la préparation des composés analogues.

Lorsqu'on désire préparer un composé de formule générale (I) (dans laquelle  $R^2$  est un atome d'hydrogène et A diffère de l'oxime, l'aminoguanidone ou l'hydrazone substitué ou non substitué d'un radical mono- ou di-céto-alkylène inférieur), on soumet un composé correspondant de formule :

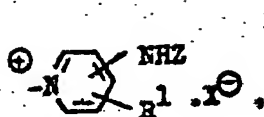


(dans laquelle W et  $R^1$  ont les définitions données ci-dessus en ce qui concerne la formule (I),

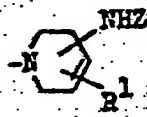


représente un système cyclique de formule :

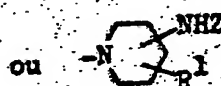
7



XIII(a)



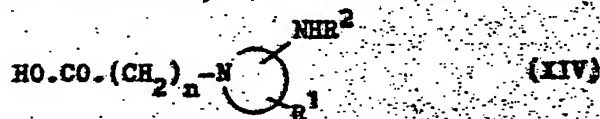
XIII(b)



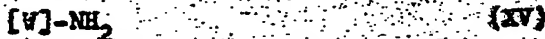
XIII(c)

et Z est un groupe protecteur connu en pratique pour son aptitude à protéger la fonction amino et A a la définition qui vient d'être donnée), à une hydrolyse, une hydrogénolyse, ou quelque autre réaction connue en pratique pour son aptitude à éliminer le groupe protecteur Z. A titre d'exemples de Z, on mentionne les radicaux dans lesquels Z est le groupe -COR et R est un radical alkyle inférieur, alkoxy inférieur ou aryloxy (notamment méthyle, éthoxy et phénoxy respectivement). D'autres exemples de radicaux Z comprennent les radicaux benzyle, p-toluène-sulfonyl, phthalyle, trityle, trifluoracétyl, formyle et benzylsulfonyl. On pourra se référer à la révision des groupes protecteurs donnés dans "Advances in Organic Chemistry" 3, 191-294 (Interscience Publishers 1963), et aussi à l'ouvrage "Chemistry of the Amino Acids" de Greenstein et Winitz, Volume 2, pages 885-924 (John Wiley & Sons, Inc., 1961). On peut préparer les composés de formule générale (XII) en suivant le mode opératoire qui a déjà été indiqué, mais en utilisant l'agent d'acylation ou autre réactif approprié pour introduire le groupe Z.

Un autre aspect de la présente invention réside dans un procédé de préparation de composés de formule (I) dans laquelle A est le groupe  $-\text{NH} \cdot \text{CO} \cdot (\text{CH}_2)_n$  dans lequel  $n$  est un nombre entier égal à 1, 2 ou 3, procédé dans lequel on fait réagir un dérivé réactif (comme décrit ci-dessus) d'un acide de formule :



avec une amine primaire de formule :



.....  
 .....  
 .....  
 .....  
 .....

dans laquelle  $n$  est égal à 1, 2 ou 3, le groupement



- 5 répond à la formule II(b) ou II(c) et  $W$ ,  $R^1$  et  $R^2$  ont les définitions données en ce qui concerne la formule (I)].

Un autre aspect de la présente invention réside dans un autre procédé de préparation de composés de formule générale (I) dans laquelle le groupement

10



- est un système cyclique de formule II(b) ou II(c),  $W$  et  $R^1$  ont les définitions données ci-dessus en ce qui concerne la formule (I),  $R^2$  est le groupe  $-COR$ ,  $R$  a la définition donnée en ce qui concerne la formule (I) et  $A$  est un radical alkylène inférieur ou le radical bivalent  $-NH.CO.(CH_2)_n-$  dans lequel  $n$  est égal à 1, 2 ou 3), procédé qui consiste à faire réagir un composé de formule générale :

20



(XVI)

(dans laquelle  $W$  et  $A$  ont les définitions qui viennent d'être données) avec un composé de formule III(b) ou III(c) dans laquelle  $R^1$  et  $R^2$  ont les définitions qui viennent d'être données.

- La réaction est de préférence conduite en présence d'un catalyseur, par exemple le nickel<sup>de</sup>/Raney. On utilise habituellement un solvant organique qui est inerte dans les conditions réactionnelles, par exemple le xylène, le toluène ou le benzène. De préférence, la réaction est conduite par chauffage des corps réactionnels au reflux dans un solvant organique non miscible à l'eau, par exemple le xylène, puis élimination de l'eau formée pendant la réaction, par distillation azeotropique. Le cas échéant, les groupes réactifs substituants peuvent être bloqués pendant une réaction et libérés ultérieurement.

7

Pour préparer un composé de formule (I) (dans laquelle le groupement

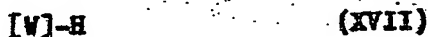


5

représente un système cyclique de formule II(b) ou II(c), W et  $\text{R}^1$  ont les définitions données en ce qui concerne la formule (I),  $\text{R}^2$  est le groupe  $-\text{COR}$  dans lequel R a la définition donnée en ce qui concerne la formule (I) et A est un radical mono-céto-alkylène inférieur de formule  $-\text{CO}(\text{CH}_2)_m-$  dans laquelle m est

10

égal à 1-5), on acyle (Friedel-Crafts) un composé de formule



avec un halogénure d'acide de formule :



15

Pour des détails de la réaction, on pourra consulter l'ouvrage de G.A. Olah, intitulé "The Friedel-Crafts and related Reactions", volume 3 (éditions Interscience, 1964).

20

Les réactions décrites ci-dessus sont habituellement conduites dans un solvant qui est inerte dans les conditions réactionnelles, par exemple un alcool tel que le méthanol, l'éthanol ou le propane-2-ol, l'éther, le dioxanne, le diméthylformamide, la pyridine, l'eau, le diméthoxy-éthane, le chlorure de méthylène, le tétrahydrofurane et l'acide acétique ou des

25

mélanges de ces solvants. On choisit le système de solvant qui convient le mieux et qui varie en fonction des corps réactionnels particuliers que l'on utilise. Le cas échéant, on peut effectuer un chauffage au reflux des corps réactionnels en solution, et au besoin, un chauffage sous pressions élevées peut aussi être utilisé.

30

Une fois qu'un composé de formule générale (I) a été préparé, on peut transformer le cas échéant un ou plusieurs substituants de la molécule en un autre substituant, en restant dans

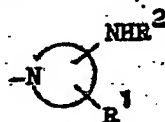
7333

les limites des définitions qui ont été données en ce qui concerne la formule (I). Si l'on produit un composé dans lequel le groupement



représente le système cyclique pyridinium de formule II(a), on peut le réduire sélectivement en l'un des autres systèmes cycliques de degré inférieur d'oxydation. Par exemple, par réduction avec un borohydrure de métal alcalin, on obtient le système cyclique de tétrahydropyridine de formule II(b). Par ailleurs, une hydrogénation catalytique, par exemple en présence de nickel de Raney ou d'un catalyseur au platine, ou une réduction que l'on effectue avec précaution en utilisant un

5 hydrure comme agent de transfert (par exemple l'hydrure de lithium et d'aluminium) donne naissance au système cyclique de pipéridine de formule II(c). De même, si l'on prépare un composé de formule (I) dans laquelle le groupement



représente le système cyclique de tétrahydropyridine de formule II(b), on peut aussi réduire ce système en système cyclique de pipéridine de formule II(c).

15 Si l'on prépare un composé de formule (I) dont la chaîne A contient une ou plusieurs fonctions carbonyle, cette chaîne peut être réduite sélectivement. Par exemple, lorsque A est le résidu oxalyle  $\text{---CO.CO---}$ , on peut réduire ce résidu dans des conditions douces, par exemple en utilisant un hydrure comme agent

20 de transfert (notamment l'hydrure de lithium et d'aluminium)

pour obtenir le résidu  $\begin{array}{c} \text{OH} \\ | \\ \text{---CH---CH}_2\text{---} \end{array}$ . Lorsque A est le résidu  $\text{---CO.CH}_2\text{---}$ , on peut réduire ce résidu avec un borohydrure de métal alcalin

35 pour obtenir le résidu  $\begin{array}{c} \text{OH} \\ | \\ \text{---CH.CH}_2\text{---} \end{array}$ . Lorsqu'on réduit le résidu

7



oxalyle dans des conditions plus énergiques, on obtient la chaîne éthylénique  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ .

Si l'on produit un composé de formule (I) dans laquelle  $\text{R}^2$  est le groupe  $-\text{COR}$ , on peut éventuellement hydrolyser ce composé en composé de formule (I) dans laquelle  $\text{R}^2$  est un atome d'hydrogène, que l'on peut ensuite faire réagir pour former un composé de formule (I) dans laquelle  $\text{R}^2$  est un groupe  $-\text{COR}$  différent.

Lorsqu'on produit un composé de formule (I) dans laquelle le radical W porte un ou plusieurs substituants méthoxy, une hydrolyse en composé hydroxylique correspondant peut être effectuée de manière connue. De plus, si le radical W porte un substituant nitro, on peut réduire ce substituant d'une manière connue en composé amino correspondant que l'on peut à son tour acyler ou alkyler.

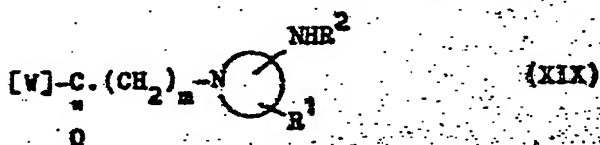
Pour préparer un composé de formule générale (I) dans laquelle W,  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  et R ont les définitions données en ce qui concerne la formule (I), (le groupement de formule :

20



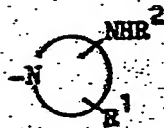
représente un système cyclique de formule II(b) ou II(c) et A est l'oxime, l'aminoguanidone ou l'hydrazone substituée ou non substituée d'un radical mono-céto-alkylène inférieur), on trans-

forme la cétone correspondante de formule générale :



30

(dans laquelle W,  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ , R et





ont les définitions qui viennent d'être données et il est égal à 1-5) en dérivé désiré au moyen de procédés connus dans la littérature. On renvoie à ce propos aux ouvrages suivants: (1) "Reagents for Organic Synthesis" de L. Fieser and M. Fieser (John Wiley & Sons, Inc., 1967), pages 434 et 479; (2) brevet britannique n° 1 223 491; et (3) "A Scheme of Qualitative Organic Analysis" de F.J. Smith et E. Jones (Blackie & Son Ltd., 1960) page 38.

Le cas échéant, dans l'une quelconque des réactions décrites ci-dessus, des groupes substituants réactifs peuvent être bloqués pendant une réaction et libérés à un stade ultérieur. Comme on l'a déjà indiqué, les nouveaux composés de tétrahydropyridine et de pipéridine de l'invention portent un atome d'azote basique et peuvent donc former des sels d'addition d'acides avec des acides (notamment des acides acceptables du point de vue pharmacologique) ou des sels d'ammonium quaternaire, par exemple avec des halogénures d'alkyle ou des halogénures d'aralkyle (notamment l'iodure de méthyle ou le chlorure ou bromure de benzyle). Les sels d'addition d'acides peuvent être formés in situ au cours des procédés décrits ci-dessus, puis isolés, ou bien une base libre peut être traitée avec l'acide approprié en présence d'un solvant convenable, et le sel peut être ensuite isolé. Les sels quaternaires peuvent être préparés par traitement de la base libre avec l'halogénure approprié en présence ou en l'absence d'un solvant.

Comme on l'a déjà mentionné, les compositions pharmaceutiques de l'invention contiennent comme ingrédients actifs un composé de formule (I), comme défini ci-dessus, qui peut être divisé en particules microscopiques. En plus de l'ingrédient actif, ces compositions contiennent aussi un véhicule non toxique. On peut utiliser tout véhicule convenable connu en pratique pour préparer les compositions pharmaceutiques. Dans une telle composition, le véhicule peut être solide, liquide, ou peut consister en un mélange d'une substance solide et d'un liquide. Des compositions de forme solide comprennent des poudres, des comprimés et des capsules. Un véhicule solide peut consister en une ou plusieurs substances qui peuvent aussi se comporter comme agents

7

améliorant le goût, lubrifiants, solubilisants, agents de mise en suspension, liants ou agents de désintégration des comprimés ; il peut aussi s'agir d'une substance d'encapsulation. Dans le cas de poudres, le véhicule est une substance solide finement divisée qui se trouve en mélange avec l'ingrédient actif finement divisé. Dans les comprimés, l'ingrédient actif est mélangé avec un véhicule ayant les propriétés nécessaires d'un liant, en proportions convenables, et comprimé à la forme et aux dimensions désirées. Les poudres et les comprimés contiennent de préférence 5 à 99, notamment 10 à 80 % d'ingrédient actif. Des véhicules solides convenables comprennent le carbonate de magnésium, le stéarate de magnésium, le talc, le sucre, le lactose, la pectine, la dextrine, l'amidon, la gélatine, la gomme adragante, la méthyl-cellulose, le sel de sodium de la carboxyméthyl-cellulose, une cire de bas point de fusion et le beurre de cacao. Le terme "composition" est utilisé pour désigner la formulation d'un ingrédient actif avec la matière d'encapsulation utilisée comme support, pour donner une capsule dans laquelle l'ingrédient actif (avec ou sans autre support) est entouré par le support, qui est donc en association avec cet ingrédient. On envisage de même la formation de cachets.

Les compositions liquides stériles comprennent des solutions, suspensions, émulsions, sirops et élixirs stériles. L'ingrédient actif peut être dissous ou mis en suspension dans un véhicule liquide stérile acceptable du point de vue pharmaceutique, tel que de l'eau stérilisée, un solvant organique stérilisé ou un mélange des deux. De préférence, le véhicule liquide est un véhicule qui convient pour l'injection parentérale. Lorsque l'ingrédient actif est suffisamment soluble, il peut être dissous dans une solution normale de sel utilisée comme véhicule ; s'il est trop insoluble pour une telle dissolution, on peut souvent le dissoudre dans un solvant organique convenable, par exemple une solution aqueuse de propylène-glycol ou de polyéthylène-glycol. Une solution aqueuse de propylène-glycol contenant 10 à 75 % de glycol en poids est généralement convenable. Dans d'autres cas, on peut préparer des compositions en dispersant l'ingrédient actif finement divisé dans une solution aqueuse d'amidon

7

ou de sel de sodium de carboxyméthyl-cellulose ou dans une huile convenable, par exemple l'huile d'arachide. Des compositions pharmaceutiques liquides qui sont des solutions ou suspensions stériles, peuvent être utilisées par injection intramusculaire, intrapéritonéale ou sous-cutanée. Dans de nombreux cas, un composé est actif par voie orale et peut être administré par cette voie, sous la forme d'une composition liquide ou solide.

De préférence, la composition pharmaceutique se présente sous la forme posologique unitaire. Sous cette forme, la composition est subdivisée en doses unitaires contenant des quantités appropriées de l'ingrédient actif ; la forme posologique unitaire peut être une composition sous emballage, l'emballage contenant des quantités déterminées de compositions, par exemple des poudres emballées ou des flacons ou ampoules. La forme posologique unitaire peut être elle-même une capsule, un cachet ou un comprimé, ou bien il peut s'agir du nombre approprié de l'une quelconque de ces formes, sous emballage. La quantité d'ingrédient actif contenue dans une dose unitaire de composition peut varier ou être ajustée de 5 ou moins de 5 mg à 500 ou plus de 500 mg, conformément au besoin particulier et à l'activité de l'ingrédient actif. L'invention concerne aussi les composés en l'absence de véhicule, ces composés étant alors sous la forme posologique unitaire.

L'invention est illustrée par les exemples suivants, donnés à titre non limitatif.

Exemple 1.

1-[2-(cyclohexyl)éthyl]-4-benzamidopipéridine

On ajoute 1,9 g de bromure de 2-cyclohexylethyle dans 10 ml de diméthylformamide à 2,2 g de 4-benzamidopipéridine, 4 ml de diisopropylamine et des traces d'iodure de sodium dans 10 ml de diméthylformamide. On chauffe le mélange à 70°C pendant 16 heures, on le refroidit, on le verse dans l'eau et on l'extrait au chlorure de méthylène. Les extraits lavés et séchés sont évaporés et le résidu solide est recristallisé dans de l'éthanol pour donner le produit (1,25 g) fondant à 174-175°C.

7

75100

<u>Analyse :</u>	C%	H%	N%
Calculé pour $C_{20}H_{30}N_2O$ :	76.4	9.6	8.9
Trouvé :	76.4	9.5	8.9

5 Exemple 2.Iodure de 1-[2-(3,4-diméthoxyphényl)éthyl]-4-acétamidopyridinium

On chauffe au reflux pendant 2,5 heures 29,3 g de 1-(2-iodéthyl)-3,4-diméthoxybenzène et 14,0 g de 4-acétamidopyridine dans 100 ml d'éthanol absolu. La matière cristalline résultante est recueillie et recristallisée dans de l'éthanol en donnant le composé indiqué dans le titre (29,1 g) fondant à 201-202°C.

<u>Analyse :</u>	C%	H%	N%
Calculé pour $C_{17}H_{21}N_2O_3$ :	47.7	4.9	6.5
Trouvé :	47.9	4.9	6.3

15 Exemple 3.1-[2-(3,4-diméthoxyphényl)éthyl]-4-acétamidopipéridine

Le sel quaternaire de l'exemple 2 (50 g), en présence de nickel de Raney W7 (environ 30 g) dans 600 ml d'éthanol contenant 13,1 g de triéthylamine, est hydrogéné sous pression de 49 bars et à une température de 80°C pendant 4 heures. Le filtrat, après élimination du catalyseur, est évaporé à sec. Par trituration du résidu avec une solution d'hydroxyde de sodium 2N, on obtient la cristallisation de 30,1 g du composé indiqué dans le titre, fondant à 152-154°C.

<u>Analyse :</u>	C%	H%	N%
Calculé pour $C_{17}H_{24}N_2O_3$ :	66.6	8.6	9.1
Trouvé :	66.4	8.6	9.1

Exemple 4.10 1-[2-(3,4-diméthoxyphényl)éthyl]-4-aminopipéridine

On chauffe au reflux pendant 3,5 heures le composé acétamido de l'exemple 3 (2,5 g) dans 25 ml d'acide chlorhydrique 2N. On alcalinise la solution refroidie et on l'extrait au chloroforme. Par évaporation des extraits lavés et séchés, on obtient une huile qu'on traite avec une solution éthanolique de gaz chlorhydrique pour obtenir 1,67 g du composé indiqué dans le titre sous la forme de son dichlorhydrate fondant à 260-263°C.

<u>Analyse :</u>	C%	H%	N%
Calculé pour $C_{15}H_{24}N_2O_2 \cdot 2HCl$ :	53.3	7.8	8.3
Trouvé :	53.4	7.7	8.3

7

Exemple 5.1-[2-(3,4-diméthoxyphényl)éthyl]-4-benzamidopipéridine

On agite le dichlorhydrate d'amine de l'exemple 4 (2,0 g) dans 100 ml de chlorure de méthylène avec 2,76 g de carbonate de potassium dans 50 ml d'eau. On ajoute lentement goutte à goutte 1,8 ml de chlorure de benzoyle dans 20 ml de chlorure de méthylène. On continue d'agiter pendant 2 heures. On sépare la phase aqueuse et on l'extrait au chlorure de méthylène. Par évaporation des phases lavées et séchées de chlorure de méthylène, on obtient une huile qu'on fait cristalliser dans l'éthanol pour obtenir 1,80 g du composé indiqué dans le titre, fondant à 194-195°C.

Analyse :	C%	H%	N%
Calculé pour $C_{22}H_{28}N_2O_2$ :	71,7	7,7	7,6
15 Trouvé :	71,7	7,7	7,5

Exemple 6.1-[2-(3,4-diméthoxyphényl)éthyl]-4-(2-chlorobenzamido)-pipéridine

Le composé indiqué dans le titre, sous la forme de son chlorhydrate fondant à 250-252°C, est préparé de la même manière que le composé de l'exemple 5, mais en utilisant le chlorure de o-chlorobenzoyl à la place du chlorure de benzoyle.

Analyse :	C%	H%	N%
Calculé pour $C_{22}H_{26}Cl N_2O_3.HCl$ :	60,3	6,2	6,4
25 Trouvé :	60,2	6,1	6,3

Exemple 7.1-[2-(3,4-diméthoxyphényl)éthyl]-4-pipéronylamidopipéridine

Le composé indiqué dans le titre, sous la forme de son chlorhydrate dihydraté (fondant à 285-288°C) est préparé de la même manière que le composé de l'exemple 5, mais en utilisant le chlorure de pipéronyloyle à la place du chlorure de benzoyle.

Analyse :	C%	H%	N%
Calculé pour $C_{23}H_{28}N_2O_5.HCl.2H_2O$ :	57,0	6,8	5,8
35 Trouvé :	57,1	6,8	5,7

Exemple 8.1-[2-(3,4,5-triméthoxyphényl)éthyl]-4-benzamidopipéridine

On prépare ce composé exactement comme le composé de l'exemple 1, à la différence qu'on utilise le chlorure de



3,4,5-triméthoxyphénéthyle à la place du bromure de cyclohexyl-éthyle. On obtient le composé indiqué dans le titre sous la forme du monohydrate (1,2 g) fondant à 193-194°C.

Analyse :	C%	H%	N%
5 Calculé pour $C_{20}H_{30}N_2O_4 \cdot H_2O$ :	66,4	7,5	6,7
Trouvé :	66,7	7,6	6,9

Exemple 9.

1-[2-(3,4-dihydroxyphényl)éthyl]-4-benzamidopipéridine

- On ajoute goutte à goutte sous agitation 12,2 g de 4-benzamido-1-[2-(3,4-diméthoxyphényl)éthyl]pipéridine dans 400 ml de chlorure de méthylène anhydre à une solution de 40 g de tribromure de bore dans 120 ml de chlorure de méthylène anhydre à -50°C. On maintient le mélange réactionnel à la température ambiante pendant 48 heures, puis on ajoute de l'eau sous agitation. On recueille le précipité résultant et on le fait cristalliser dans de l'éthanol. Par recristallisation dans un mélange d'éthanol et d'éther, on obtient le composé indiqué dans le titre sous la forme du bromhydrate-hémihydraté (6,0 g) fondant à 256-257°C.

20 Analyse :	C%	H%	N%
Calculé pour $C_{20}H_{24}N_2O_3 \cdot HBr \cdot \frac{1}{2}H_2O$ :	55,8	6,1	6,5
Trouvé :	56,1	5,9	6,4

Exemple 10.

1-phénacyl-4-benzamidopipéridine

- On chauffe au reflux pendant 2 heures 2 g de bromure de phénacyle, 2 g de 4-benzamidopipéridine et 2 g de carbonate de potassium dans 25 ml d'isopropanol. On filtre la substance solide résultante, on la met en suspension dans de l'eau et on la filtre de nouveau pour obtenir le produit (1,57 g) fondant à 168°C.

30 Analyse :	C%	H%	N%
Calculé pour $C_{20}H_{22}N_2O_2$ :	74,5	6,9	8,7
Trouvé :	74,4	6,8	8,8

Exemple 11.

- 1-[2-(3,4-dihydroxyphényl)-2-oxoéthyl]-4-benzamidopipéridine

On agite au reflux pendant 2 heures, un mélange de 18,65 g de chlorure de 3,4-dihydroxyphénacyle, 20,40 g de 4-benzamido-

7



pipéridine et 20,7 g de carbonate de potassium dans 400 ml d'isopropanol, on refroidit et on filtre. La substance solide résultante est mise en suspension dans l'eau, agitée pendant 30 minutes et filtrée de nouveau pour donner le produit sous la forme hydratée à 0,25 molécule d'eau (11,24 g), fondant à 219,5°C (décomposition).

Analyse :	C%	H%	N%
Calculé pour $C_{20}H_{22}N_2O \cdot \frac{1}{4} H_2O$ :	66,9	6,3	7,8
Trouvé :	66,8	6,2	7,5

#### 10 Exemple 12.

##### 1-[2-(1-naphtyl)éthyl]-4-benzamidopipéridine

On ajoute 3,0 g de 1-(2-brométhyl)naphtalène à une solution de 3,0 g de 4-benzamidopipéridine, 4 ml de di-isopropylamine et des traces d'iodure de sodium dans 10 ml de diméthylformamide. On chauffe le mélange à 70°C pendant environ 16 heures, puis on le verse dans l'eau et on l'extrait au chlorure de méthylène. Les extraits lavés et séchés sont évaporés et le résidu est recristallisé dans du benzène pour donner le composé indiqué dans le titre (3,0 g) fondant à 160-162°C.

20 Analyse :	C%	H%	N%
Calculé pour $C_{24}H_{26}N_2O$ :	80,4	7,3	7,8
Trouvé :	80,5	7,4	7,5

#### Exemple 13.

##### 1-[2-(2-naphtyl)éthyl]-4-benzamidopipéridine

25 On prépare ce composé de la même manière que celui de l'exemple 12, mais on utilise le 2-(2-brométhyl)-naphtalène à la place de l'isomère-1. On fait cristalliser le produit (point de fusion 190-193°C) dans l'isopropanol.

30 Analyse :	C%	H%	N%
Calculé pour $C_{24}H_{26}N_2O$ :	80,4	7,3	7,8
Trouvé :	80,5	7,5	7,7

#### Exemple 14.

##### 1-[2-(3-indényl)éthyl]-4-benzamidopipéridine

35 On chauffe au reflux dans l'isopropanol (25 ml) pendant 24 heures 1,12 g de 3-(2-brométhyl)indène, 1,02 g de 4-benzamidopipéridine et 1,38 g de carbonate de potassium. On filtre le mélange et on évapore le filtrat. Par trituration du résidu

avec de l'éther, on obtient une substance solide qu'on recristallise deux fois dans une solution aqueuse d'éthanol pour obtenir le composé indiqué dans le titre, fondant à 148-149°C.

Analyse :	C%	H%	N%
5 Calculé pour $C_{23}H_{26}N_2O$ :	79,7	7,6	8,1
Trouvé :	79,7	7,6	8,0

Exemple 15.

1-[3-(3-indényl)propyl]-4-benzamidopipéridine

- 10 On prépare ce composé de la même manière que celui de l'exemple 14, mais on utilise le 3-(3-bromopropyl)indène à la place du 3-(2-brométhyl)indène. Le composé indiqué dans le titre, après cristallisation dans l'isopropanol, fond à 157-159°C.

Analyse :	C%	H%	N%
Calculé pour $C_{24}H_{28}N_2O$ :	80,0	7,8	7,8
15 Trouvé :	79,8	8,1	7,7

Exemple 16.

1-[2-(4-pyridyl)éthyl]-4-benzamidopipéridine

- 20 On chauffe au reflux pendant 8 heures, on refroidit et on évapore un mélange de 578 mg de 4-vinylpyridine, 1,02 g de 4-benzamidopipéridine, 330 mg d'acide acétique et 5 ml de méthanol. Le résidu dans l'eau est alcalinisé au carbonate de potassium et la substance solide résultante est recueillie. Après recristallisation dans l'éthanol en solution aqueuse, on obtient le produit (1,24 g) fondant à 193-195°C.

Analyse :	C%	H%	N%
25 Calculé pour $C_{19}H_{23}N_3O$ :	73,75	7,4	13,3
Trouvé :	73,3	7,4	13,3

Exemple 17.

1-[2-(4-pyrimidinyl)éthyl]-4-benzamidopipéridine

- 30 On mélange 2,4 g de chlorhydrate de 4-benzamidopipéridine, 1,0 ml d'eau, 0,94 g de 4-méthylpyrimidine et 0,80 ml de solution aqueuse de formaldéhyde à 39,4 %, dans l'ordre indiqué, et on chauffe le mélange au bain-marie bouillant pendant 1 heure, puis on le laisse reposer pendant environ 16 heures à la température ambiante. On ajuste le pH du mélange réactionnel à 8 avec une solution d'hydroxyde de sodium 2N et on l'extrait au chloroforme. Par évaporation des extraits séchés, on obtient une

77100

substance solide qu'on dissout dans l'éthanol et qu'on acidifie, tout juste, avec une solution éthanolique de gas chlorhydrique. Une cristallisation a lieu pendant le refroidissement et une recristallisation dans l'éthanol donne le produit sous la

5 forme du chlorhydrate fondant à 221-222°C.

<u>Analyse :</u>	C%	H%	N%
Calculé pour $C_{18}H_{22}N_4O.HCl$ :	62,35	6,7	16,1
Trouvé :	62,3	6,8	15,9

Exemple 18.

10 1-[2-(4-imidazolyl)éthyl]-4-benzamidopipéridine

(a) On ajoute 2,4 g de 4-benzamidopipéridine dans 15 ml d'éthanol à 2,0 g d'hydroxyméthylvinyl-cétone. Une réaction exothermique a lieu, et une cristallisation se produit pendant le refroidissement en donnant la 2-(4-benzamidopipéridine)-

15 éthyl-hydroxyméthyl-cétone fondant à 154-155°C.

<u>Analyse :</u>	C%	H%	N%
Calculé pour $C_{16}H_{22}N_2O_3$ :	56,2	7,6	9,65
Trouvé :	65,9	7,7	9,5

(b) On ajoute le produit indiqué ci-dessus (3,0 g) dans 20 10 ml d'éthanol à un mélange d'acétate cuivrique (5 g), d'ammoniaque de densité 0,880 (40 ml) et de formaldéhyde aqueux à 40 % (3 ml). On chauffe le mélange réactionnel au bain-marie bouillant pendant 1 heure. On recueille le sel de cuivre, on le met en suspension dans l'eau chaude et on ajuste son pH à 3. On 25 fait passer de l'hydrogène sulfuré dans la suspension jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de précipitation, puis on filtre le mélange et on évapore le filtrat. Par trituration du résidu avec de l'éthanol, on obtient le produit sous la forme du dichlorhydrate hydraté fondant à 228-230°C.

10 <u>Analyse :</u>	C%	H%	N%
Calculé pour $C_{17}H_{22}N_4O.2HCl.H_2O$ :	52,4	6,7	14,4
Trouvé :	52,45	6,7	14,4

Exemple 19.

1-(pyrrole-2-oxalyl)-4-benzamidopipéridine

5 On ajoute une solution de 13,4 g de pyrrole redistillé dans 50 ml d'éther à une solution sous agitation de 20 ml de chlorure d'oxalyle dans 250 ml d'éther à -50°C. On continue

- d'agiter et de refroidir pendant 1 heure, puis on verse la solution dans un mélange sous agitation énergique, de 100 g de bicarbonate de sodium dans 600 ml d'eau et 80 g de 4-benzamidopipéridine dans 400 ml de chloroforme. On maintient le mélange réactionnel à 0°C pendant 40 heures, puis on isole la substance solide par filtration et on la recristallise dans un mélange d'éthanol et d'éther pour obtenir le produit hydraté (80 g) fondant à 124-125°C.

Analyse :	C%	H%	N%
10 Calculé pour $C_{18}H_{19}N_3O_3 \cdot H_2O$ :	63,0	6,2	12,2
Trouvé :	63,0	6,2	12,2

#### Exemple 20.

##### 1-[2-hydroxy-2-(2-pyrrolyl)éthyl]-4-benzamidopipéridine

- On ajoute le produit de l'exemple 19 (3,4 g) dans 80 ml de tétrahydrofurane, à une suspension sous agitation d'hydrure de lithium et d'aluminium (1,9 g) dans 100 ml de tétrahydrofurane. Lorsque l'addition est terminée, on chauffe la suspension au reflux pendant 3 heures. On ajoute goutte à goutte 5,5 ml d'eau et on isole la matière minérale par filtration. Par évaporation du filtrat et recristallisation du résidu dans l'éthanol, on obtient le produit (2,5 g) fondant à 138-139°C.

Analyse :	C%	H%	N%
Calculé pour $C_{18}H_{23}N_3O_2$ :	69,0	7,4	13,4
Trouvé :	69,1	7,7	13,2

#### Exemple 21.

##### 1-[3-(1-phényl-5-méthylpyrazol-4-yl)-3-oxopropyl]-4-benzamidopipéridine

- On chauffe au reflux pendant 24 heures 4,0 g de 4-acétyl-5-méthyl-1-phénylpyrazole, 4,08 g de 4-benzamidopipéridine, 3,0 ml d'acide chlorhydrique concentré et 1,8 g de paraformaldéhyde dissous dans 50 ml d'éthanol. On concentre la solution et on ajoute de l'eau pour provoquer la cristallisation. Par recristallisation du produit brut (4,27 g) dans l'isopropanol, on obtient le chlorhydrate hydraté fondant à 181-183°C.

Analyse :	C%	H%	N%
35 Calculé pour $C_{25}H_{28}N_4O_2 \cdot HCl \cdot H_2O$ :	63,75	6,6	11,9
Trouvé :	63,8	6,6	12,05

7

Exemple 22.1-[2-(3-benzo[b]thiényl)éthyl]-4-benzamidopipéridine

(a) On agite 2,8 g de 3-(2-hydroxyéthyl)benzo[b]thiophène dans 31 ml de pyridine anhydre à -15°C, tout en ajoutant par portions 3,29 g de chlorure de p-toluènesulfonyle. Une heure plus tard, on ajoute de l'eau, en maintenant la température au-dessous de -10°C. On verse la phase aqueuse par décantation et on dissout l'huile résiduelle dans du méthanol, en maintenant la solution à 0°C pendant environ 16 heures, période pendant laquelle le p-toluènesulfonate de 3-(2-hydroxyéthyl)benzo[b]thiophène (1,71 g, point de fusion 56-58°C) cristallise.

<u>Analyse :</u>	C%	H%
Calculé pour $C_{17}H_{16}O_3S_2$ :	61,4	4,85
15 Trouvé :	61,3	4,8

(b) On chauffe au reflux pendant 17 heures un mélange du tosylate indiqué ci-dessus (1,25 g), de 4-benzamidopipéridine (0,77 g) et de carbonate de potassium (1,04 g) dans 19 ml d'isopropanol. On filtre le mélange réactionnel encore chaud et on laisse refroidir ce filtrat. Les cristaux résultants sont recristallisés dans l'éthanol rendu tout juste acide avec une solution éthanolique de gaz chlorhydrique pour former le chlorhydrate hémihydraté du produit fondant à 242-245°C.

<u>Analyse :</u>	C%	H%	N%
25 Calculé pour $C_{22}H_{24}N_2OS.HCl.\frac{1}{2}H_2O$ :	64,45	6,4	6,8
Trouvé :	64,4	6,2	7,1

Exemple 23.1-[2-(2-quinoléyl)éthyl]-4-benzamidopipéridine

On chauffe à 50°C pendant 30 minutes 5,0 g de 2-(2-hydroxyéthyl)quinoléine dans 15 ml de chlorure de thionyle. On chasse l'excès de chlorure de thionyle et on ajoute le résidu à 4,74 g de 4-benzamidopipéridine et 12,0 g de carbonate de potassium dans 25 ml de diméthylformamide. On agite le mélange réactionnel au reflux pendant 18 heures, on le refroidit et on l'extrait par secousses avec de l'eau et de l'éther. Les phases d'extraction à l'éther sont séchées et évaporées et le résidu dans l'acétonitrile est acidifié avec du gaz chlorhydrique anhydre



pour donner le produit sous la forme du dichlorhydrate fondant à 198° (décomposition).

Analyse :	C%	H%	N%
Calculé pour $C_{23}H_{25}N_3O \cdot 2HCl$ :	63,9	6,3	9,7
5 Trouvé :	63,7	6,3	9,7

Exemple 24.

1-[N-(5-éthoxycarbonyl-4-phénylthiazol-2-yl)carbamoylméthyl]-4-benzamidopipéridine

- On agite à la température ambiante pendant 18 heures un mélange de 3,25 g de 2-(3-chloracétamido)-5-éthoxycarbonyl-4-phénylthiazole, 2,04 g de 4-benzamidopipéridine et 1,11 g de triéthylamine dans 50 ml de diméthylformamide. On ajoute de l'eau et de la glace et on isole la substance solide par filtration. Par recristallisation dans l'éthanol, on obtient le produit (2,95 g) fondant à 189-190°C.

Analyse :	C%	H%	N%
Calculé pour $C_{26}H_{28}N_4O_4S$ :	63,4	5,7	11,4
Trouvé :	63,5	5,7	11,25

Exemple 25.

20 1-[N-(2-méthylphényl)carbamoyléthyl]-4-benzamidopipéridine

- On agite et on chauffe au reflux pendant 18 heures un mélange de 2,0 g de 3-chloropropionyl-o-toluidide (2,0 g), de 4-benzamidopipéridine (2,0 g) et de carbonate de potassium (2,76 g) dans 50 ml d'isopropanol. On filtre le mélange chaud et on laisse refroidir le filtrat. Le produit (1,85 g, point de fusion 195-197°C) se sépare par cristallisation.

Analyse :	C%	H%	N%
Calculé pour $C_{22}H_{27}N_3O_2$ :	72,3	7,45	11,5
Trouvé :	72,6	7,5	11,5

30 Exemple 26.

1-[4-(N-propionyl-N-[2,6-dichlorophényl]amino)but-2-yn-1-yl]-4-benzamidopipéridine

- (a) On agite 27,75 g de 2,6-dichloraniline dans 100 ml de pyridine et on refroidit le mélange à la glace tout en ajoutant goutte à goutte 17,5 g de chlorure de propionyle. On continue d'agiter pendant 1 heure, puis on isole par filtration la substance solide et on évapore le filtrat. Par trituration



2000

avec un mélange d'éther et d'eau, on obtient une substance solide blanche (27,35 g) qu'on recristallise dans une solution aqueuse d'éthanol pour obtenir 21,35 g de 2,6-dichloropropionanilide fondant à 155-157°C.

5	<u>Analyse :</u>	C%	H%	Cl%
	Calculé pour $C_9H_9Cl_2NO$ :	49,8	4,1	32,4
	Trouvé :	49,8	4,25	32,5

- (b) On ajoute sous agitation l'amide indiqué ci-dessus (3,59 g) en suspension dans de l'éther anhydre (25 ml), à de
- 10 l'amidure de sodium préparé à partir de sodium (420 mg) dans de l'ammoniac liquide (environ 40 ml). On continue d'agiter pendant 1 heure, puis on ajoute lentement 2,16 g de bromure de propargyle dans 5 ml d'éther. On laisse l'ammoniac s'évaporer et on ajoute de l'eau. On réextraît la phase aqueuse deux fois
- 15 avec de l'éther et on sèche puis on évapore les phases d'éther rassemblées. Par recristallisation du résidu dans de l'éther de pétrole (point d'ébullition 60-80°C), on obtient 3,02 g de N-propargyl-2,6-dichloropropionanilide fondant à 78-79°C.

	<u>Analyse :</u>	C%	H%	Cl%
20	Calculé pour $C_{12}H_{11}Cl_2NO$ :	56,3	4,3	27,7
	Trouvé :	56,1	4,4	27,6

- (c) On chauffe au bain-marie bouillant pendant 3,5 heures, on refroidit puis on évapore un mélange du dérivé acétylénique
- indiqué ci-dessus (2,56 g), de 4-benzamidopipéridine (2,04 g),
- 25 de paraformaldéhyde (330 mg) et de chlorure cuivreux (20 mg) dans 10 ml de dioxanne. Par recristallisation du résidu dans un mélange de benzène et d'éther de pétrole, on obtient le produit (2,36 g) fondant à 136°C.

	<u>Analyse :</u>	C%	H%	N%
30	Calculé pour $C_{25}H_{27}Cl_2N_3O_2$ :	63,6	5,8	8,9%
	Trouvé :	63,7	5,7	8,9%

#### Exemple 27.

1-[1-(4-acétamidophénoxy)-2-hydroxyprop-3-yl]-4-benzamido-  
pipéridine

- 35 On chauffe au reflux pendant 24 heures une solution de 5,18 g de 2,3-époxy-1-(4-acétamidophénoxy)-propane et de 6,13 g de 4-benzamidopipéridine dans 250 ml d'isopropanol, on refroidit

la solution et on isole par filtration la substance solide blanche cristalline formée (8,90 g). On recristallise ce composé dans l'isopropanol pour obtenir 7,41 g du composé indiqué dans le titre sous la forme de l'hydrate à 0,25 molécule d'eau, fondant à 226-228°C.

Analyse :	C%	H%	N%
Calculé pour $C_{23}H_{29}N_3O_4 \cdot \frac{1}{4} H_2O$ :	66,4	7,15	10,1
Trouvé :	66,35	7,1	10,1

Exemple 28.

10 1-(5-acétamido-2-hydroxybenzyl)-4-benzamidopipéridine

On dissout 1,51 g de 4-acétamidophénol et 1,25 ml de solution aqueuse à 39,4 % de formaldéhyde dans de l'éthanol en solution aqueuse à 50 %, et on ajoute 2,04 g de 4-benzamidopipéridine. La solution résultante est chauffée au reflux pendant 30 minutes, puis laissée au repos pendant environ 16 heures à la température ambiante. La substance solide blanche recueillie est purifiée par mise en suspension dans de l'éthanol bouillant, puis elle est filtrée en donnant le composé indiqué dans le titre (1,32 g) fondant à 242°C.

Analyse :	C%	H%	N%
Calculé pour $C_{21}H_{25}N_3O_3$ :	68,6	6,9	11,4
Trouvé :	68,15	7,1	11,3

Exemple 29.

1-[4-(4-fluorophényl)-4-oxobutyl]-4-benzamidopipéridine

25 On maintient à 70°C pendant 18 heures un mélange de 2,0 g de 4-benzamidopipéridine, 1,0 g de 4'-chloro-p-fluorobutyrophénone et des traces d'iodure de sodium dans 5 ml de diméthylformamide. Après refroidissement, on recueille la substance solide qui se sépare, on la met en suspension dans l'eau et on  
30 refiltre la substance. Après recristallisation dans un mélange d'éthanol et d'eau, on obtient le composé indiqué dans le titre (0,52 g) fondant à 161-162°C.

Analyse :	C%	H%	N%
Calculé pour $C_{22}H_{25}FN_2O_2$ :	71,7	6,8	7,6
35 Trouvé :	71,9	6,85	7,5

Exemple 30.

1-[2-(3-benz[g]indolyl)éthyl]-4-benzamidopipéridine

7

- (a) On ajoute 62 g de 4-benzamidopipéridine à une suspension sous agitation de 1,1 g d'acétate cuivrique et 9,5 g de paraformaldéhyde dans 300 ml de dioxanne anhydre, puis on ajoute 38,6 g de diéthylacétal de propionaldéhyde. On continue d'agiter pendant 24 heures à 80°C sous atmosphère d'azote. Le mélange réactionnel chaud est filtré et le filtrat est évaporé. Par recristallisation du résidu solide dans un mélange d'acétate éthylique et d'éther de pétrole (point d'ébullition 60-80°C), on obtient des paillettes incolores brillantes de 4-benzamido-1-(4,4-diéthoxybut-2-ynyl)pipéridine (84,6 g) fondant à 130°C.

Analyse :	C%	H%	N%
Calculé pour $C_{20}H_{28}N_2O_3$ :	69,7	8,2	8,1
Trouvé :	69,5	8,3	8,3

- (b) Le produit indiqué ci-dessus (70 g) dans 1 litre d'éthanol absolu, est hydrogéné en présence de palladium à 10 % fixé sur du carbone (7 g) sous pression d'hydrogène de 3,5 bars pendant 30 minutes. Par évaporation du filtrat après séparation du catalyseur, et recristallisation du résidu dans l'éther de pétrole (point d'ébullition 60-80°C), on obtient des paillettes incolores de 1-(4,4-diéthoxybutyl)-4-benzamidopipéridine (61,29 g) fondant à 95°C.

Analyse :	C%	H%	N%
Calculé pour $C_{20}H_{32}N_2O_3$ :	68,9	9,3	8,0
Trouvé :	69,0	9,2	8,2

- (c) On ajoute 3,48 g de 1-(4,4-diéthoxybutyl)-4-benzamidopipéridine par portions à une solution de 1,95 g de chlorhydrate de 1-naphtylhydrazine dans 15 ml d'acide acétique en solution aqueuse à 25 %, sous agitation à 80°C. On continue d'agiter et de chauffer pendant 2,5 heures, puis on laisse reposer le mélange pendant 3 jours à la température ambiante pour précipiter le produit brut (1,28 g). Par recristallisation dans l'éthanol, on obtient le composé indiqué dans le titre, sous la forme du chlorhydrate hémihydraté fondant à 285°C (décomposition).

Analyse :	C%	H%	N%
Calculé pour $C_{26}H_{27}N_3O.HCl. \frac{1}{2}H_2O$ :	70,5	6,6	9,3
Trouvé :	70,2	6,75	9,2

Exemple 31.1-[2-(2-pyridyl)éthyl]-4-benzamidopipéridine

On chauffe au reflux pendant 8 heures un mélange de 5,78 g de 2-vinylpyridine, 10,20 g de 4-benzamidopipéridine et 3,30 g d'acide acétique dans 50 ml de méthanol. On chasse le méthanol sous pression réduite, on dissout le résidu dans de l'eau, on refroidit la solution, et on l'alcalinise avec du carbonate de potassium pour précipiter la base libre. La substance solide dans l'éthanol est rendue tout juste acide avec une solution éthanolique de gaz chlorhydrique, pour former le composé indiqué dans le titre sous la forme du dichlorhydrate hydraté à 0,25 molécule d'eau (13,12 g) fondant à 202-203°C.

Analyse :

	C%	H%	N%
Calculé pour $C_{10}H_{23}N_3 \cdot 0.2HCl \cdot \frac{1}{4} H_2O$	59.0	6.9	10.9
Trouvé :	58,95	6,6	10,9

Exemple 32.1-(2-hydroxy-2-phényléthyl)-4-benzamidopipéridine

On ajoute goutte à goutte 6,00 g de borohydrure de sodium dans 60 ml de solution d'hydroxyde de sodium 0,2N à une solution sous agitation de 4,83 g de 1-(2-phényl-2-oxoéthyl)-4-benzamidopipéridine dans 300 ml de méthanol. Après chauffage au reflux de la solution pendant 2 heures, on la filtre et on concentre le filtrat à environ 100 ml, le produit se séparant alors sous la forme de cristaux du composé indiqué dans le titre, fondant à 178-180°C.

Analyse :

	C%	H%	N%
Calculé pour $C_{20}H_{24}N_2O_2$	74.0	7.5	8.6
Trouvé :	74.1	7.5	8.6

Exemple 33.30 1-[2-(5-phénylthiën-2-yl)éthyl]-4-benzamidopipéridine

(a) On prépare du butyl-lithium à partir de 8,6 g de lithium dans 300 ml d'éther et 68,5 g de bromure de butyle à -10°C. On isole par filtration le lithium qui n'a pas réagi et on ajoute une solution dans l'éther de 32,25 g de 2-phénylthiophène. On chauffe le mélange au reflux pendant 1 heure puis on le refroidit à 5°C. On ajoute goutte à goutte 15 g d'oxyde d'éthylène dans 30 ml d'éther et on chauffe le mélange au reflux

pendant 2 heures, puis on le laisse reposer pendant environ 16 heures à la température ambiante. On ajoute de l'eau, puis de l'acide chlorhydrique dilué et on extrait la phase aqueuse avec de l'éther frais. Par l'évaporation des phases d'éther rassemblées, lavées et déshydratées, on obtient un résidu solide qu'on recristallise dans un mélange de benzène et d'éther de pétrole pour obtenir 31,6 g de 2-(2-hydroxyéthyl)-5-phénylthiophène fondant à 71-72°C.

- (b) On agite le produit indiqué ci-dessus (6,12 g) dans 50 ml de pyridine à -20°C tout en ajoutant 6,30 g de chlorure de p-toluène-sulfonyle. On continue d'agiter pendant 16 heures à la température ambiante puis on refroidit la solution à -10°C et on ajoute lentement 130 ml d'eau. La substance solide résultante est recristallisée dans du méthanol en donnant 3,78 g de p-toluènesulfonate de 2-(2-hydroxyéthyl)-5-phénylthiophène fondant à 93°C.

- (c) Le produit indiqué ci-dessus (3,59 g) est ajouté à un mélange de 2,04 g de 4-benzamidopipéridine et de 2,07 g de carbonate de potassium dans 50 ml d'isopropanol et le mélange résultant est agité et chauffé au reflux pendant environ 16 heures. On filtre la suspension chaude et on laisse reposer le filtrat à 0°C pendant 2 heures, période pendant laquelle le produit (1,23 g) cristallise. Par recristallisation dans l'éthanol, on obtient le composé indiqué dans le titre, fondant à 161-162°C.

Analyse :	C%	H%	N%
Calculé pour $C_{24}H_{26}N_2OS$ :	73.8	6.7	7.2
Trouvé :	73.9	6.75	7.1

#### Exemple 34.

- 30 1-[2-(2-benzimidazolyl)éthyl]-4-benzamidopipéridine

- (a) On chauffe au reflux pendant 18 heures, un mélange de 2,00 g de 4-benzamidopipéridine, 1,30 ml de 3-bromopropionate d'éthyle et 2,00 g de carbonate de potassium dans 25 ml d'isopropanol, on filtre le mélange encore chaud, et on laisse refroidir le filtrat. On recueille le produit cristallin pour obtenir 1,93 g de 1-(2-éthoxycarbonyléthyl)-4-benzamidopipéridine fondant à 112-113°C.



- (b) Le produit indiqué ci-dessus (3,16 g) est ajouté à 1,08 g de o-phénylène-diamine dans de l'acide chlorhydrique 4N (10 ml) et la solution est chauffée au reflux pendant 2 heures, refroidie et filtrée. Par alcalinisation du filtrat, on obtient le produit brut sous la forme d'un précipité qu'on recristallise dans de l'éthanol pour obtenir le composé indiqué dans le titre sous la forme d'un hydrate à 0,25 molécule d'eau, fondant à 241-243°C (décomposition).

Analyse :		C%	H%	N%
10	Calculé pour $C_{21}H_{24}N_4O \cdot \frac{1}{4} H_2O$ :	71,5	7,0	15,9
	Trouvé :	71,3	7,3	15,5

Exemple 35.

1-[3-(1-naphtoxy)-2-hydroxyprop-1-yl]-4-benzamidopipéridine

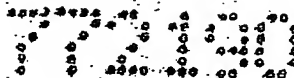
- On chauffe au reflux pendant 16 heures 1,18 g de 3-(alpha-naphtoxy)-1-chloropropan-2-ol dans 100 ml d'alcool isopropylique avec 1,032 g de 4-benzamidopipéridine et 1,037 g de carbonate anhydre de potassium. On filtre le mélange encore chaud, on le refroidit et on l'évapore à sec. La gomme ainsi obtenue donne le composé indiqué dans le titre sous la forme d'une substance solide par trituration dans l'éther, cette substance fondant à 139-141°C.

Analyse :		C%	H%	N%
20	Calculé pour $C_{25}H_{28}N_2O_3$ :	74,2	7,0	6,9
	Trouvé :	74,1	7,1	6,9

Exemple 36.

1-[2-(p-nitrophényl)éthyl]-4-benzamidopipéridine

- On chauffe au reflux pendant 20 heures 1,15 g de bromure de p-nitrophényléthyle dans 75 ml d'alcool isopropylique avec 1,032 g de 4-benzamidopipéridine et 1,037 g de carbonate anhydre de potassium. On filtre le mélange à chaud, on le refroidit et on isole le produit par filtration (547 mg), et on le lave avec de l'isopropanol et de l'éther froids. On évapore le filtrat pour obtenir un supplément de produit (1,4 g). Par recristallisation dans un mélange de benzène et d'éther de pétrole (point d'ébullition 40-60°C), on obtient le composé indiqué dans le titre, fondant à 209-216°C.



<u>Analyse :</u>	C%	H%	N%
Calculé pour $C_{20}H_{23}N_3O_3$ :	68,0	6,6	11,9
Trouvé :	68,2	6,7	11,8

Exemple 37.5 1-[2-(p-aminophényl)éthyl]-4-benzamidopipéridine

On hydrogène 3,0 g de 1-[2-(p-nitrophényl)éthyl]-4-benzamidopipéridine dans 400 ml d'alcool absolu sous pression de 3,5 bars et à 20°C pendant 3 heures en présence de 300 mg d'oxyde de platine utilisé comme catalyseur. On sépare le catalyseur par filtration et on évapore la solution pour obtenir le produit brut sous la forme d'une mousse. Par cristallisation dans un mélange de benzène et de n-hexane, on obtient le composé indiqué dans le titre fondant à 193-195°C.

<u>Analyse :</u>	C%	H%	N%
15 Calculé pour $C_{20}H_{25}N_3O$ :	74,5	7,8	13,0
Trouvé :	74,4	7,9	12,9

Exemple 38.1-[2-(p-acétamidophényl)éthyl]-4-benzamidopipéridine

On chauffe au reflux pendant 2 heures 2,3 g de 1-[2-(p-aminophényl)éthyl]-4-benzamidopipéridine avec 22 ml d'anhydride acétique dans 100 ml de pyridine anhydre. On refroidit la solution pendant 24 heures et on isole par filtration un produit en cristaux qui, après lavage à l'éther, donne le composé indiqué dans le titre, fondant à 270-275°C (décomposition).

25 <u>Analyse :</u>	C%	H%	N%
Calculé pour $C_{22}H_{27}N_3O_2$ :	72,3	7,45	11,5
Trouvé :	72,6	7,55	11,6

Exemple 39.Bromure de 1-[2-phénéthyl]-4-benzamidopyridinium

30 On chauffe au reflux pendant 7,5 heures une solution de 7,92 g de 4-benzamidopyridine et de 9,25 g de bromure de 2-phénéthyle dans 100 ml d'éthanol absolu. On ajoute 100 ml d'éther et on laisse le mélange reposer pendant environ 16 heures. On isole par filtration le composé indiqué dans le titre (8,33 g) fondant à 200-203°C.

<u>Analyse :</u>	C%	H%	N%
Calculé pour $C_{20}H_{19}BrN_2O$ :	62,7	5,0	7,35
Trouvé :	62,7	5,0	7,3

Exemple 40.1-phénéthyl-4-benzamido-1,2,5,6-tétrahydropyridine

On traite 3,0 g de bromure de 4-benzamido-1-phénéthylpyridinium dans 100 ml de méthanol avec 6,0 g de borohydrure de sodium par portions en 30 minutes. On agite la solution pendant l'addition et pendant 1 heure après l'addition. On ajoute ensuite de l'eau à la solution chauffée, jusqu'à ce que des cristaux du composé indiqué dans le titre commencent à se former (2,15 g, point de fusion 115-117°C).

10	<u>Analyse :</u>	C%	H%	N%
	Calculé pour $C_{20}H_{22}N_2O$ :	78,4	7,2	9,1
	Trouvé :	78,2	7,3	9,1

Exemple 41.1-[2-(4-[p-chlorophényl]-2-phénylthiazol-5-yl)éthyl]-4-benzamidopipéridine

On chauffe au reflux pendant 17 heures un mélange de 10,0 g de 5-(2-chloréthyl)-4-(p-chlorophényl)-2-phénylthiazole, 6 g de 4-benzamidopipéridine et 8,4 g de carbonate anhydre de potassium en suspension dans 100 ml d'isopropanol. On filtre le mélange et on évapore le filtrat pour obtenir une huile qu'on cristallise dans une solution aqueuse d'éthanol pour obtenir des aiguilles jaunes du composé indiqué dans le titre (3,0 g) fondant à 199-200°C.

	<u>Analyse :</u>	C%	H%	N%
25	Calculé pour $C_{20}H_{28}ClN_3OS$ :	69,4	5,6	8,4
	Trouvé :	69,2	5,7	8,2

Exemple 42.1-[2-(p-chlorophényl)thiazol-4-yl]méthyl-4-benzamidopipéridine

On agite à la température ambiante pendant 18 heures un mélange de 1,83 g de 2-(p-chlorophényl)-4-chlorométhylthiazole, 1,53 g de 4-benzamidopipéridine et 0,85 g de triéthylamine dans 25 ml de diméthylformamide puis on verse le mélange dans 400 ml d'eau. La substance solide blanche précipitée est recueillie par filtration, lavée à fond avec de l'eau puis à l'éther, et déshydratée sous vide à 60°C, en donnant 2,65 g du composé indiqué dans le titre, fondant à 219-220°C.

7

<u>Analyse :</u>	C%	H%	N%
Calculé pour $C_{22}H_{22}ClN_3OS$ :	64.1	5.4	10.2
Trouvé :	64.2	5.4	10.0

Exemple 43.

5      Ensuivant les modes opératoires des exemples précédents, on prépare également les composés suivants :

- 1-(2-phénylprop-1-yl)-4-benzamidopipéridine.
- 1-(2-phénylbut-1-yl)-4-benzamidopipéridine.
- 1-(3-phénylprop-2-yl)-4-benzamidopipéridine.
- 10 1-(4-phénylbut-3-yl)-4-benzamidopipéridine.
- 1-(3-phénylbut-2-yl)-4-benzamidopipéridine.
- 1-[4-(quinol-2-yl)but-1-yl]-4-benzamidopipéridine.
- 1-[5-(quinol-2-yl)pent-1-yl]-4-benzamidopipéridine.
- 1-[6-(quinol-2-yl)hex-1-yl]-4-benzamidopipéridine.
- 15 1-[4-(quinol-2-yl)éth-1-yl]-4-benzamidopipéridine.
- 1-[(quinol-2-yl)prop-1-yl]-4-benzamidopipéridine.
- 1-[(quinol-2-yl)but-1-yl]-4-benzamidopipéridine.
- 1-(3-cyclohexylbut-1-yl)-4-benzamidopipéridine.
- 1-[2-cyclohexylméthylprop-1-yl]-4-benzamidopipéridine.
- 20 1-[4-cyclohexylbut-2-yl]-4-benzamidopipéridine.
- 1-[2-(o-chlorophényl)éthyl]-4-benzamidopipéridine.
- 1-[2-(o-et p-méthylphényl)éthyl]-4-benzamidopipéridine.
- 1-[2-(o-et p-éthylphényl)éthyl]-4-benzamidopipéridine.
- 1-[2-(o-et p-propylphényl)éthyl]-4-benzamidopipéridine.
- 25 1-[2-(o-et p-butylphényl)éthyl]-4-benzamidopipéridine.
- 1-[2-(p-diméthylaminophényl)éthyl]-4-benzamidopipéridine.
- 1-[2-(p-diéthylaminophényl)éthyl]-4-benzamidopipéridine.
- 1-[2-(p-éthoxycarbonylphényl)éthyl]-4-benzamidopipéridine.
- 1-[2-(p-carboxyphényl)éthyl]-4-benzamidopipéridine.
- 30 1-benzyl-4-acétamidopipéridine.
- 1-(2,6-dichlorophénylméthyl)-4-benzamidopipéridine.
- 1-(2,6-dichlorophényléthyl)-4-benzamidopipéridine.
- 1-[2-(2-naphtyloxy)éthyl]-4-benzamidopipéridine.
- 1-[3-(2-naphtyloxy)propyl]-4-benzamidopipéridine.
- 35 1-[2-(m-trifluorométhylphényl)éthyl]-4-benzamidopipéridine.

- 7



EXEMPLE 441-phénéthyl-4-benzamidopipéridine

(a) On chauffe au reflux pendant 7,5 heures une solution de 7,92 g de 4-benzamidopyridine et de 9,25 g de bromure de 2-phénéthyle dans 100 ml d'éthanol absolu. On ajoute 100 ml d'éther et on laisse reposer le mélange pendant environ 16 heures. On isole par filtration 8,33 g de bromure de benzamide-1-phénéthylpyridinium fondant à 200-203°C.

Analyse :

	C %	H %	N %
Calculé pour $C_{20}H_{19}BrN_2O$ :	62,7	5,0	7,35
Trouvé :	62,7	5,0	7,3

(b) On hydrogène 2,0 g du sel quaternaire dans 300 ml d'éthanol à 95 % contenant 2,0 ml de triéthylamine, en présence de nickel de Raney W7 utilisé comme catalyseur (environ 2 g) sous pression de 28 bars à 85°C pendant 7 heures. On isole le catalyseur par filtration et on évapore le filtrat. Par trituration du résidu avec une solution d'hydroxyde de sodium 2N, on obtient une substance solide de couleur crème qu'on recristallise dans de l'éthanol en solution aqueuse pour obtenir le composé indiqué dans le titre

(1,06 g) fondant à 164-166°C.

Analyse :

	C %	H %	N %
Calculé pour $C_{20}H_{24}N_2O$ :	77,9	7,8	9,1
Trouvé :	77,8	8,0	9,2

Par dissolution de la base libre dans l'éthanol et traitement de la solution avec du gaz chlorhydrique en solution éthanolique, puis avec de l'éther, on obtient le chlorhydrate du composé indiqué dans le titre. On prépare d'autres sels à partir de la base libre d'une manière analogue.

EXEMPLE 451-phénéthyl-4-acétamidopipéridine

(a) On chauffe au reflux une solution de bromure de phénéthyle et de 4-acétamidopyridine dans l'éthanol absolu, on la refroidit, on la traite à l'éther et on la laisse reposer pendant environ 16 heures pour obtenir le bromure de 1-phénéthyl-4-acétamidopyridinium.

(b) On hydrogène sous pression de 28 bars et à une température de 80°C le sel quaternaire indiqué ci-dessus, dans de l'éthanol contenant de la triéthylamine et du nickel de Raney W7. On isole

ensuite le catalyseur par filtration et on évapore le filtrat à sec pour obtenir un résidu qui donne par trituration avec une solution d'hydroxyde de sodium 2N, le composé indiqué dans le titre.

- 5 Par dissolution de la base libre dans l'éthanol suivie du traitement au gaz chlorhydrique en solution éthanolique et à l'éther, on obtient le chlorhydrate du composé indiqué dans le titre.

#### EXEMPLE 46

##### 1-phénéthyl-4-phénylacétamidopipéridine

- 0 (a) On chauffe au reflux pendant 3,5 heures le composé acétamido de l'exemple 45 dans de l'acide chlorhydrique 2N, on refroidit la solution, on l'alcalinise et on l'extrait au chloroforme. Par évaporation des extraits lavés et déshydratés, on obtient un résidu qui, par traitement au gaz chlorhydrique éthanolique, donne le sel d'addition d'acide correspondant de la 1-phénéthyl-4-amino-pipéridine.

- 5 (b) Le composé amino indiqué ci-dessus est traité avec du chlorure de phénacétyle dans un mélange de chlorure de méthylène et d'eau contenant du carbonate de potassium, pour former le composé  
10 indiqué dans le titre. On prépare les sels d'addition d'acides en procédant comme décrit dans l'exemple 44.

#### EXEMPLE 47

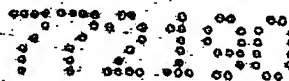
##### 1-benzyl-4-benzamidopipéridine

- 15 On transforme la 1-benzyl-4-pipéridone en dérivé d'oxime correspondant qui, par réduction, <sup>donne</sup> la 1-benzyl-4-amino-pipéridine. Par traitement du composé amino avec du chlorure de benzoyle dans un mélange de <sup>chlorure</sup> méthylène et d'eau contenant du carbonate de potassium, on obtient le composé indiqué dans le titre, à partir duquel on peut préparer des sels en procédant comme indiqué dans l'exem-  
20 ple 44.

#### EXEMPLE 48

##### 1-benzyl-4-(p-chlorobenzamido)pipéridine

- 25 On traite la 1-benzyl-4-aminopipéridine préparée dans l'exemple 47 avec du chlorure de p-chlorobenzoyl, comme indiqué dans ce même exemple, et on transforme le produit en un sel.

EXEMPLE 491-benzyl-4-(p-méthylbenzamido)pipéridine

La 1-benzyl-4-aminopipéridine préparée dans l'exemple 47 est traitée au chlorure de p-méthylbenzoyle comme indiqué dans cet exemple, et le produit est transformé en un sel.

EXEMPLE 501-[2-(o-nitrophényl)éthyl]-4-benzamido-pipéridine

On agite et on chauffe au reflux pendant 24 heures un mélange de 1,15 g de bromure de 2-(o-nitrophényl)éthyle, 1,02 g de 4-benzamidopipéridine et 1,04 g de carbonate de potassium dans 75 ml d'isopropanol. On filtre le mélange chaud, on évapore le filtrat et on cristallise le résidu dans une solution éthanolique de gaz chlorhydrique et d'éther pour obtenir le composé indiqué dans le titre sous la forme du chlorhydrate (47 mg), fondant à 236-241°C.

<u>Analyse :</u>		C %	H %	N %
15	Calculé pour $C_{20}H_{23}N_3O_3 \cdot HCl$	61,6	6,2	10,8
	Trouvé	61,31	6,1	10,6

EXEMPLE 511-[(3,4-dichlorobenzoyl)méthyl]-4-benzamidopipéridine

On agite dans 60 ml de diméthylformamide anhydre, à la température ambiante pendant 18 heures, un mélange de 2,24 g de 3,4-dichlorophényl-chlorométhyl-cétone, 2,04 g de 4-benzamidopipéridine et 1,11 g de triéthylamine. On évapore la solution et on cristallise le résidu dans une solution éthanolique de gaz chlorhydrique et dans de l'éther pour obtenir le composé indiqué dans le titre sous la forme du chlorhydrate (1,45 g) fondant à 226°C.

<u>Analyse</u>		C %	H %	N %
	Calculé pour $C_{20}H_{22}Cl_2N_2O_2 \cdot HCl$	56.15	4.95	6.55
	Trouvé	56.3	5.3	6.8

EXEMPLE 521-[2-(o-aminophényl)éthyl]-4-benzamidopipéridine

On ajoute en 50 minutes une solution de 4,25 g de 1-[2-(o-nitrophényl)éthyl]-4-benzamidopipéridine dans 150 ml d'éthanol absolu, à une solution sous agitation de 10,82 g de chlorure stanneux dans 12 ml d'acide chlorhydrique concentré et 7,5 ml d'eau à 60-70°C. Après addition, on agite le mélange à cette

7

7330

température pendant 4 heures avant de le refroidir et d'évaporer l'éthanol. En poursuivant l'extraction dans le chloroforme de la fraction aqueuse neutralisée (avec une solution d'hydroxyde de sodium 2N), on obtient 1,65 g du composé indiqué dans le titre.

- 5 La phase aqueuse, après extraction, est alcalinisée avec une solution d'hydroxyde de sodium 2N et extraite avec une quantité supplémentaire de chloroforme pour donner un autre lot du composé indiqué dans le titre (2,36 g). Le produit total est cristallisé dans une solution éthanolique de gaz chlorhydrique et de l'éther pour donner le chlorhydrate du composé indiqué dans le titre (2,75 g) fondant à 263,8°C.

Analyse :	C %	H %	N %
Calculé pour $C_{20}H_{25}N_3O \cdot 2HCl$ :	60,6	6,9	10,60
Trouvé :	60,3	7,0	10,5

15

EXEMPLE 53

1-[2-(3,4-dichlorophényl)-2-hydroxyéthyl]-4-benzamidopipéridine

- On ajoute en 30 minutes 15,0 g de borohydrure de sodium dans une solution d'hydroxyde de sodium 0,2 N (200 ml) à une solution sous agitation de monochlorhydrate de 1-[(3,4-dichlorobenzoyl)méthyl]-4-benzamidopipéridine (6,45 g) dans 260 ml de méthanol. On continue d'agiter pendant 3 jours après l'addition et on chauffe ensuite le mélange au reflux pendant 2 heures. Le produit précipité est séparé <sup>par filtration</sup> du mélange chaud, lavé à l'eau froide et séché pour donner 4,83 g du composé indiqué dans le titre. Ce composé est cristallisé dans une solution éthanolique de gaz chlorhydrique et de l'éther en donnant le chlorhydrate (4,86 g) fondant à 270,0°C.

Analyse :	C %	H %	N %
Calculé pour $C_{20}H_{22}Cl_2N_2O_2 \cdot HCl$ :	55,9	5,4	6,54
Trouvé :	55,8	5,5	6,4

30

EXEMPLE 54

4-benzamido-1-[2-(3,4-dichlorophényl)-2-hydrazonoéthyl]pipéridine

- On dissout 19,2 g de monochlorhydrate de 1-[(3,4-dichlorobenzoyl)méthyl]-4-benzamidopipéridine dans de l'éthanol chauffé au reflux (1,2 litre). On ajoute 8,97 g d'hydrate d'hydrazine

à 100 % dans 40 ml d'eau et on continue de chauffer au reflux pendant 10 heures. On refroidit le mélange réactionnel et on isole par filtration le composé indiqué dans le titre (14,72 g) fondant à 186-187°C.

5	Analyse :	C %	H %	N %
	Calculé pour $C_{20}H_{22}Cl_2N_4O$ :	59,3	5,5	13,8
	Trouvé :	59,3	5,5	13,9

#### EXEMPLE 55

##### 1-[2-(3,4-dichlorophényl)éthyl]-4-benzamidopipéridine

- 10 On broie intimement 204 mg de 4-benzamidopipéridine et 138 mg<sup>de</sup> carbonate anhydre de potassium et on ajoute le produit broyé à 254 mg de bromure de 2-(3,4-dichlorophényl)éthyle. On chauffe la pâte résultante à 100°C pendant 2 heures pour obtenir
- 15 une substance solide dure. On broie cette substance, on la lave correctement avec de l'eau et de l'éther et on la sèche pour obtenir le composé indiqué dans le titre (355 mg). Par recristallisation dans une solution éthanolique de gaz chlorhydrique et dans l'éther, on obtient le chlorhydrate (237 mg) fondant à 286,0°C.

	Analyse :	C %	H %	N %
20	Calculé pour $C_{20}H_{22}Cl_2N_2O.HCl$ :	58,05	5,6	6,8
	Trouvé :	58,2	5,8	6,8

#### EXEMPLE 56

##### 1-[2-(2,6-dichlorophényl)éthyl]-4-benzamidopipéridine

- 25 On fait réagir 674 mg de bromure de 2-(2,6-dichlorophényl)-éthyle avec 547 mg de 4-benzamidopipéridine en présence de carbonate anhydre de potassium (736 mg) en suivant le mode opératoire de l'exemple 55 pour obtenir le composé indiqué dans le titre sous la forme du chlorhydrate (412 mg) fondant à 285,7°C après cristallisation dans une solution éthanolique de gaz chlorhy-
- 30 drique et dans l'éther.

	Analyse :	C %	H %	N %
	Calculé pour $C_{20}H_{22}Cl_2N_2O.HCl$ :	58,05	5,6	6,8
	Trouvé :	58,0	5,6	6,7

#### EXEMPLE 57

##### 1-[3-phénylpropyl]-4-benzamidopipéridine

- 35 On fait réagir 2,7 g de bromure de 3-phénylpropyle avec 3,39 g de 4-benzamido-pipéridine en présence de 2,28 g de carbonate



anhydre de potassium en suivant le mode opératoire de l'exemple 55 pour obtenir le composé indiqué dans le titre sous la forme du chlorhydrate hydraté à 0,25 molécule d'eau (1,96 g) fondant à 237,2°C après cristallisation dans une solution éthanolique de gaz chlorhydrique et dans l'éther.

Analyse :	C %	H %	N %
Calculé pour $C_{21}H_{26}N_2O \cdot HCl \cdot 1/4 H_2O$ :	69,4	7,6	7,7
Trouvé :	69,6	7,6	7,6

EXEMPLE 5810 1-[4-(p-fluorophényl)-n-butyl]-4-benzamidopipéridine

On ajoute 60 ml d'hydrate d'hydrazine à 80 % à 11,08 g de 1-[4-(p-fluorophényl)-4-oxebutyl]-4-benzamidopipéridine dissous dans de l'éthylène-glycol chaud (125 ml) et on chauffe la solution au reflux modéré pendant 60 minutes (135-140°C). On ajoute des pastilles d'hydroxyde de potassium (6,0 g) et on chasse par distillation l'eau et l'hydrazine en excès jusqu'à ce que la température atteigne 185°C. On continue de chauffer au reflux pendant 30 minutes à cette température et on verse la solution chaude dans 500 ml d'eau froide. On isole par filtration le produit précipité et, après deux cristallisations dans une solution éthanolique de gaz chlorhydrique et de l'éther, on obtient le chlorhydrate hémihydraté du composé indiqué dans le titre (1,85 g) fondant à 228,3°C.

Analyse :	C %	H %	N %
25 Calculé pour $C_{22}H_{27}FN_2O \cdot HCl \cdot 1/2 H_2O$ :	66,1	7,3	7,0
Trouvé :	66,1	7,4	7,4

EXEMPLE 591-[2-(3,4-diméthylphényl)éthyl]-4-benzamidopipéridine

On combine 4,57 g de bromure de 2-(3,4-diméthylphényl)éthyle avec 4,09 g de 4-benzamidopipéridine en présence de carbonate anhydre de potassium (2,76 g) en suivant le mode opératoire de l'exemple 55 pour obtenir le chlorhydrate hydraté du composé indiqué dans le titre (3,07 g) fondant à 276,0°C.

Analyse :	C %	H %	N %
35 Calculé pour $C_{22}H_{28}N_2O \cdot HCl \cdot H_2O$ :	67,6	8,0	7,2
Trouvé :	67,9	7,7	7,1

EXEMPLE 604-benzamido-1-[4-(p-fluorophényl)-4-oxobutyl]-pipéridine

On fait réagir 5,5 g de 4-chloro-4'-fluorobutyrophénone avec 5,1 g de 4-benzamidopipéridine en présence de carbonate anhydre de potassium (3,45 g) en suivant le mode opératoire de l'exemple 55 pour obtenir le composé indiqué dans le titre sous la forme du chlorhydrate (4,84 g) fondant à 257,9°C après cristallisation dans une solution éthanolique de gaz chlorhydrique et dans l'éther.

10	<u>Analyse :</u>	C %	H %	N %
	Calculé pour $C_{22}H_{25}FN_2O_2 \cdot HCl$ :	65,25	6,2	6,9
	Trouvé :	65,1	6,5	6,7

EXEMPLE 614-benzamido-1-(4-phényl-4-oxobutyl)pipéridine

On fait réagir 3,64 g de  $\gamma$ -chlorobutyrophénone avec 4,08 g de 4-benzamidopipéridine en présence de 2,76 g de carbonate anhydre de potassium en suivant le mode opératoire de l'exemple 55 pour obtenir le composé indiqué dans le titre sous la forme du chlorhydrate hydraté à 0,25 molécule d'eau (3,89 g), fondant à 241,1°C après cristallisation dans une solution éthanolique de gaz chlorhydrique et dans l'éther.

20	<u>Analyse :</u>	C %	H %	N %
	Calculé pour $C_{22}H_{26}N_2O_2 \cdot HCl \cdot 1/4H_2O$ :	67,5	7,1	7,2
	Trouvé :	67,9	7,1	7,1

EXEMPLE 624-benzamido-1-[4-(2,5-diméthylphényl)-4-oxobutyl]pipéridine

On fait réagir 1,05 g de 4-chloro-2,5-diméthylbutyrophénone avec 1,02 g de 4-benzamidopipéridine en présence de 0,69 g de carbonate anhydre de potassium en suivant le mode opératoire de l'exemple 55 pour obtenir le composé indiqué dans le titre sous la forme du chlorhydrate (0,80 g) fondant à 190,0°C après cristallisation dans une solution éthanolique de gaz chlorhydrique et dans l'éther.

50	<u>Analyse :</u>	C %	H %	N %
	Calculé pour $C_{24}H_{30}N_2O_2 \cdot HCl$ :	69,5	7,5	6,75
	Trouvé :	69,45	7,7	6,55

EXEMPLE 634-benzamido-1-[4-(2,4-diméthylphényl)-4-oxo-butyl]pipéridine

On fait réagir 4,20 g de 4-chloro-2,4-diméthylphénylbutyro-phénone avec 4,08 g de 4-benzamidopipéridine en présence de 2,76 g de carbonate anhydre de potassium en suivant le mode opératoire de l'exemple 55 pour obtenir le composé indiqué dans le titre sous la forme du chlorhydrate (2,92 g) fondant à 215,2°C après cristallisation dans une solution éthanolique de gaz chlorhydrique et de l'éther.

10	<u>Analyse :</u>	C %	H %	N %
	Calculé pour $C_{24}H_{30}N_2O_2.HCl$ :	69,5	7,5	6,75
	Trouvé :	69,1	7,6	6,5

EXEMPLE 641-(4-phénylbutyl)-4-benzamidopipéridine

15 On fait réagir 6,39 g de 1-bromo-4-phénylbutane et 6,12 g de 4-benzamido-pipéridine en présence de 4,14 g de carbonate anhydre de potassium en suivant le mode opératoire de l'exemple 55 pour obtenir le composé indiqué dans le titre sous la forme du chlorhydrate hydraté à 0,25 molécule d'eau (8,10 g) fondant à 240,7°C après cristallisation dans une solution éthanolique de gaz chlorhydrique et de l'éther.

20	<u>Analyse :</u>	C %	H %	N %
	Calculé pour $C_{22}H_{28}N_2O.HCl.1/4H_2O$ :	70,0	7,9	7,4
	Trouvé :	69,8	7,9	7,2

EXEMPLE 654-benzamido-1-(3,4-méthylènedioxybenzyl)pipéridine

25 On agite à la température ambiante pendant 5 heures dans 50 ml d'isopropanol, 5,76 g de chlorure de 3,4-méthylènedioxybenzyle, 6,89 g de 4-benzamido-pipéridine et 7,00 g de carbonate anhydre de potassium. On ajoute un supplément de 100 ml d'isopropanol et on continue d'agiter pendant 3 heures. On chauffe ensuite le mélange au point d'ébullition et on le filtre encore chaud. On obtient par filtration le composé indiqué dans le titre sous la forme de l'hémi-hydrate (7,94 g) fondant à 179,5-180,5°C. On ontient une seconde récolte (1,23 g) par concentration des liqueurs-mères.

Analyse :

	C %	H %	N %
Calculé pour $C_{20}H_{22}N_2O_3 \cdot 1/2H_2O$ :	69,15	6,7	8,1
Trouvé :	69,2	6,55	8,2

EXEMPLE 565 4-benzamido-1-[2-(p-chlorophényl)éthyl]pipéridine

On chauffe au reflux dans 150 ml d'isopropanol pendant 12 heures, 9,8 g de p-toluènesulfonate de 2-(p-chlorophényl)éthanol, 6,49 g de 4-benzamido-pipéridine et 8,78 g de carbonate anhydre de potassium, et on filtre le mélange encore chaud. Pendant le  
10 refroidissement, le filtrat donne un dépôt du composé indiqué dans le titre sous la forme de cristaux incolores (5,4 g) fondant à 190-195°C.

Analyse :

	C %	H %	N %
Calculé pour $C_{20}H_{23}ClN_2O$ :	70,1	6,8	8,2
15 Trouvé :	70,3	6,9	8,1

EXEMPLE 67

## 4-benzamido-1-[2-(p-méthoxyphényl)éthyl]pipéridine

On chauffe au reflux dans 50 ml d'isopropanol pendant 8 heures, 1,53 g de p-toluènesulfonate de 2-(p-méthoxyphényl)éthanol,  
20 1,02 g de 4-benzamido-pipéridine et 1,10 g de carbonate anhydre de potassium et on traite le mélange comme indiqué dans l'exemple 66 pour obtenir le composé indiqué dans le titre, qu'on recrystallise ensuite dans l'acétate éthylique sous la forme d'aiguilles incolores (0,78 g) fondant à 178°C.

25 Analyse :

	C %	H %	N %
Calculé pour $C_{21}H_{26}N_2O_2$ :	74,5	7,7	8,3
Trouvé :	74,7	7,9	8,45

EXEMPLE 68N-phényl-4-(p-benzamidopipérid-1-yl)butyramide

30 On chauffe au reflux dans 25 ml d'aniline redistillée, sous atmosphère d'azote pendant 18 heures, 5 g de 4-benzamido-1-(3-méthoxycarbonyl)propylpipéridine. Par filtration du mélange refroidi, on obtient le composé indiqué dans le titre qui donne le chlorhydrate hémi-hydraté par cristallisation dans une solution  
35 éthanolique de gaz chlorhydrique et de l'éther, sous la forme de

cristaux incolores (4,5 g) fondant à 203°C.

Analyse :

	C %	H %	N %
Calculé pour $C_{22}H_{27}N_3O_2 \cdot HCl \cdot 1/2H_2O$ :	64,3	7,1	10,2
Trouvé :	64,4	6,95	10,2

5

EXEMPLE 69

2-(4'-benzamido-pipérid-1-yl)méthylbenzo-1,4-dioxanne

On fait réagir 4,58 g de 2-(bromométhyl)-benzo-1,4-dioxanne et 4,08 g de 4-benzamido-pipéridine en présence de 2,76 g de carbonate anhydre de potassium en suivant le mode opératoire de l'exemple 55 pour obtenir le composé indiqué dans le titre sous la forme du chlorhydrate (6,00 g) fondant à 214,8°C après cristallisation dans une solution éthanolique de gaz chlorhydrique et de l'éther.

Analyse

	C %	H %	N %
Calculé pour $C_{21}H_{24}N_2O_3 \cdot HCl$ :	64,85	6,5	7,2
Trouvé :	64,7	6,7	7,15

15

EXEMPLE 70

4-benzamido-1-[4-(p-chlorophényl)-4-oxobutyl]pipéridine

On ajoute 2,17 g de 4-chloro-4'-chlorobutyrophénone à un mélange convenablement broyé de 2,04 g de 4-benzamido-pipéridine et de 1,38 g de carbonate anhydre de potassium et on chauffe le mélange à 100°C pendant 1 heure. On dépose le résidu solide avec de l'eau chaude (100 ml), on filtre, on lave à l'éther, on sèche pour obtenir une substance solide de couleur crème. On dissout cette substance solide dans une solution éthanolique de gaz chlorhydrique, on la traite à l'éther et on la refroidit ensuite à 0°C pour obtenir le composé indiqué dans le titre sous la forme de son chlorhydrate. (1,9 g) fondant à 242-243°C.

Analyse :

	C %	H %	N %
Calculé pour $C_{22}H_{25}ClN_2O_2 \cdot HCl$ :	62,7	6,0	6,65
Trouvé :	62,8	6,2	6,55

30

EXEMPLE 71

1-(2-phénoxyéthyl)-4-benzamido-pipéridine

On fait réagir conformément au mode opératoire de l'exemple 70, 2,01 g de bromure de 2-phénoxyéthyle, 2,04 g de 4-benzamido-pipéridine et 1,38 g de carbonate anhydre de potassium. Le composé indiqué dans le titre, sous la forme de son chlorhydrate (2,06 g) a un point de fusion de 207°C.

35



<u>Analyse :</u>	C %	H %	N %
Calculé pour $C_{20}H_{24}N_2O_2 \cdot HCl$ :	67,3	7,1	7,85
Trouvé :	67,0	7,1	7,7

EXEMPLE 725 4-benzamido-1-(4-phényl-4-hydroxybutyl)pipéridine

- On dissout 3,4 g de 4-benzamido-4-phényl-4-oxobutyl)pipéridine dans 125 ml de méthanol et on ajoute une solution de 6,0 g de borohydrure de sodium dans 30 ml d'hydroxyde de sodium 0,2N à la température ambiante en une période de 0,5 heure. On agite le mélange résultant pendant encore 2 heures, puis on le chauffe au reflux pendant 4 heures. On filtre le mélange résultant, on évapore le filtrat presque à sec, puis on le traite avec 100 ml d'eau. On isole par filtration la substance solide incolore, on la lave à l'eau, on la déshydrate, on la dissout dans un peu de solution éthanolique de gaz chlorhydrique et on traite la solution à l'éther jusqu'à ce que la cristallisation commence. Par filtration et séchage, on obtient 1,875 g du chlorhydrate du composé indiqué dans le titre, fondant à 221°C.

<u>Analyse :</u>	C %	H %	N %
Calculé pour $C_{22}H_{28}N_2O_2 \cdot HCl$ :	67,9	7,5	7,2
Trouvé :	68,1	7,4	7,3

EXEMPLE 73

## 1-[4-(p-fluorophényl)-4-hydroxybutyl]-4-benzamido-pipéridine

- On traite 7,4 g de 4-benzamido-1-[4-(p-fluorophényl)-4-oxobutyl]pipéridine dans 100 ml de méthanol pendant 25 minutes à la température ambiante avec une solution de 20 g de borohydrure de sodium dans 200 ml d'hydroxyde de sodium 0,2N. On traite ensuite le mélange résultant comme dans l'exemple 72 pour obtenir le composé indiqué dans le titre sous la forme de son chlorhydrate, fondant à 241°C (décomposition).

<u>Analyse :</u>	C %	H %	N %
Calculé pour $C_{22}H_{27}FN_2O_2 \cdot HCl$ :	64,9	6,9	6,9
Trouvé :	65,35	7,0	6,9

EXEMPLE 741-[3-(1-naphtyloxy)-propyl]-4-benzamido-pipéridine

On prépare le composé indiqué dans le titre sous la forme de son chlorhydrate, fondant à 238°C (décomposition), au moyen du procédé de l'exemple 71, en utilisant 2,07 g de bromure de 3-naphtyloxypropyle, 1,8 g de 4-benzamido-pipéridine et 1,24 g de carbonate anhydre de potassium.

Analyse :

	C %	H %	N %
Calculé pour $C_{25}H_{28}N_2O_2 \cdot HCl$ :	70,65	6,9	6,6
Trouvé :	70,4	7,0	6,6

EXEMPLE 751-[2-(1,2,3,4-tétrahydro-6-naphtyl)-2-oxoéthyl]-4-benzamido-pipéridine

On agite pendant 3 jours à la température ambiante une solution de 20,87 g de 6-chloracétyl-1,2,3,4-tétrahydronaphtalène, 20,4 g de 4-benzamidopipéridine et 11,1 g de triéthylamine dans 200 ml de diméthylformamide. Les cristaux qui sont formés pendant ce temps sont ensuite isolés par filtration, lavés et séchés. On dissout une portion de cette substance solide cristalline (4,0 g) dans 50 ml d'éthanol et on acidifie la solution avec une solution éthanolique de gaz chlorhydrique pour obtenir 4,0 g du chlorhydrate du composé indiqué dans le titre, fondant à 270°C (décomposition).

Analyse :

	C %	H %	N %
Calculé pour $C_{24}H_{28}N_2O_2 \cdot HCl$ :	69,8	7,1	6,8
Trouvé :	69,5	7,2	6,8

EXEMPLE 761-[2-(1,2,3,4-tétrahydro-6-naphtyl)-2-hydroxyéthyl]-4-benzamido-pipéridine

On prépare le composé indiqué dans le titre sous la forme de son chlorhydrate fondant à 253°C (décomposition) par réduction de la base libre du composé obtenu dans l'exemple 75, en utilisant le borohydrure de sodium. Le mode opératoire est celui qui est décrit dans l'exemple 72.

<u>Analyse :</u>	C %	H %	N %
Calculé pour $C_{24}H_{30}N_2O_2 \cdot HCl$ :	69,5	7,5	6,75
Trouvé :	69,7	7,5	6,6

EXEMPLE 775 1-[4-(1,2,3,4-tétrahydro-6-naphtyl)-4-oxobutyl]-4-benzamido-  
pipéridine

On fait réagir 6,4 g de 6-chlorobutyryl-1,2,3,4-tétrahydro-naphtalène, 2,0 g de 4-benzamido-pipéridine et 1,38 g de carbonate anhydre de potassium et on traite le mélange comme décrit dans

0 l'exemple 70 pour obtenir le chlorhydrate du composé indiqué dans le titre, fondant à 221°C.

<u>Analyse :</u>	C %	H %	N %
Calculé pour $C_{26}H_{32}N_2O_2 \cdot HCl \cdot H_2O$ :	68,0	7,7	6,1
Trouvé :	68,4	7,7	6,0

EXEMPLE 785 Chlorhydrate de 1-phénéthyl-4-benzamido-pipéridine

On dissout la base libre de l'exemple 44 (7,4 g) dans 100 ml d'éthanol bouillant, on filtre la solution et on acidifie le filtrat par addition d'une solution éthanolique de gaz chlor-

0 hydrique. Par refroidissement, on obtient 7,0 g de l'hydrate à 0,25 molécule d'eau du composé indiqué dans le titre, fondant à 281°C (décomposition).

<u>Analyse :</u>	C %	H %	N %
Calculé pour $C_{20}H_{24}N_2O \cdot HCl \cdot 1/4H_2O$ :	68,6	7,6	8,0
5 Trouvé :	68,55	7,5	7,9

EXEMPLE 794-benzamido-1-phénéthyl-pipéridine

On agite dans 50 ml de xylène, puis on fait bouillir au reflux pendant 16 heures un mélange de 0,61 g (0,005 mole) de

0 2-phényléthanol, 1,02 g (0,005 mole) de 4-benzamido-pipéridine et environ 2 g de nickel de Raney (W7). L'eau libérée est retenue au moyen d'un appareil de Dean et Stark. Par filtration du mélange chaud, on obtient une solution jaune qu'on laisse reposer à la température ambiante jusqu'à ce que la cristallisation soit

15 terminée. On obtient le composé indiqué dans le titre sous la forme d'aiguilles de couleur crème (0,85 g) fondant à 164-167°C.

EXEMPLE 804-benzamido-1-[2-(2-naphtyl)éthyl]pipéridine

- On met en suspension, 3,44 g (0,02 mols) de 2-(2-naphtyl)-  
éthanol, 4,08 g (0,02 mole) de 4-benzamido-pipéridine et environ  
5 5 g de nickel de Raney (W7), dans 200 ml de xylène et on fait  
bouillir le mélange sous agitation au reflux pendant 16 heures.  
L'eau libérée est séparée au moyen d'un appareil de Dean et Stark.  
Le mélange est filtré encore chaud et est évaporé à environ 100 ml.  
La solution jaune résultante est laissée au repos jusqu'à ce que  
10 la cristallisation soit terminée. On obtient le composé indiqué  
dans le titre sous la forme d'aiguilles de couleur blanc sale  
(3,30 g) fondant à 189-191°C.

EXEMPLE 81

- |    |  |          |
|----|--|----------|
| 15 | Dichlorhydrate de 1-[2-(2-naphtyl)-éthyl]-4-benzamido-<br>pipéridine | 10 mg    |
|    | Lactose  | 77,5 mg  |
|    | Amidon de maïs séché   | 11,75 mg |
|    | Stéarate de magnésium  | 0,75 mg  |

- On prépare des comprimés de la composition indiquée ci-  
20 dessus en broyant l'ingrédient actif en particules d'environ  
0,41 mm, en tamisant le produit broyé sur un tamis d'environ  
0,41 mm d'ouverture de maille, en mélangeant le produit broyé  
avec les autres composants, en comprimant le mélange pour former  
des comprimés, en regranulant les comprimés, en tamisant les  
25 particules au moyen d'un tamis d'environ 0,84 mm d'ouverture de  
maille, puis en les recomprimant pour former des comprimés.

EXEMPLE 82

- |    |   |           |
|----|---|-----------|
|    | Dichlorhydrate de 1-[2-(2-naphtyl)éthyl]-4-benzamido-<br>pipéridine | 2,5 mg    |
| 30 | Lactose   | 157,34 mg |
|    | Amidon de maïs séché  | 9 mg      |
|    | Talc  | 9 mg      |
|    | "Aerofil" (marque déposée)  | 1 mg      |
|    | Lauryl-sulfate de sodium  | 0,36 mg   |

- 35 On prépare des capsules de la composition indiquée ci-  
dessus en mélangeant intimement des lots des ingrédients mentionnés.

en les tamisant en particules d'environ 0,41 mm et en garnissant avec le mélange des capsules de gélatine dure de 180 mg.

EXEMPLE 83

Dichlorhydrate de 1-[2-(2-naphtyl)éthyl]-4-benzamido-pipéridine	4 mg
Dextrose	50 mg
Eau pour injection	Quantité suffisante pour 1 ml

On prépare des solutions qui conviennent pour l'injection à partir des ingrédients indiqués ci-dessus, puis on les filtre.

EXEMPLE 84

Chlorhydrate hydraté à 0,25 molécule d'eau de 4-benzamido-1-(4-phényl-4-oxobutyl)pipéridine	10 mg
Lactose	77,5 mg
Amidon de maïs séché	11,75 mg
Stéarate de magnésium	0,75 mg

On prépare des comprimés de la composition indiquée ci-dessus en broyant l'ingrédient actif en particules d'environ 0,41 mm, en tamisant les particules avec un tamis d'environ 0,41 mm d'ouverture de maille, en mélangeant la matière broyée avec les autres composants, en comprimant le mélange pour former des comprimés, en regranulant les comprimés, en tamisant les granules en particules d'environ 0,84 mm, puis en les recomprimant pour former des comprimés.

EXEMPLE 85

Chlorhydrate de 4-benzamido-1-[4-(4-chlorophényl)-4-oxo-butyl]pipéridine	10 mg
Lactose	77,5 mg
Amidon de maïs séché	11,75 mg
Stéarate de magnésium	0,75 mg

On prépare des comprimés de la composition indiquée ci-dessus en broyant l'ingrédient actif en particules d'environ 0,41 mm, en tamisant les particules avec un tamis de 0,41 mm d'ouverture de maille, en mélangeant la matière broyée avec les autres composants, en comprimant le mélange pour former des comprimés, en regranulant les comprimés, en tamisant les granules avec un tamis de 0,84 mm d'ouverture de maille puis en les recomprimant pour former des comprimés.



EXEMPLE 86

	4-benzamido-1-phénéthylpipéridine	10 mg
	Lactose	77,5 mg
	Amidon de maïs séché	11,75 mg
5	Stéarate de magnésium	0,75 mg

- On prépare des comprimés de la composition indiquée ci-dessus en broyant l'ingrédient actif en particules de 0,41 mm, en tamisant les particules avec un tamis de 0,41 mm d'ouverture de maille, en mélangeant la matière broyée avec les autres composants, en comprimant le mélange pour former les comprimés, en regranulant les comprimés, en tamisant les granules avec un tamis de 0,84 mm d'ouverture de maille, puis en recomprimant les particules pour former des comprimés.

EXEMPLE 87

15	1-phénéthyl-4-acétamidopipéridine	10 mg
	Lactose	77,5 mg
	Amidon de maïs séché	11,75 mg
	Stéarate de magnésium	0,75 mg

- On prépare des comprimés de la composition indiquée ci-dessus en broyant l'ingrédient actif en particules de 0,41 mm, en tamisant les particules avec un tamis de 0,41 mm d'ouverture de maille, en mélangeant la matière broyée avec les autres composants, en comprimant le mélange pour former des comprimés, en regranulant les comprimés, en tamisant les granules avec un tamis de 0,84 mm d'ouverture de maille, puis en recomprimant les particules pour former des comprimés.

EXEMPLE 88

	1-phénéthyl-4-phénylacétamidopipéridine	10 mg
	Lactose	77,5 mg
30	Amidon de maïs séché	11,75 mg
	Stéarate de magnésium	0,75 mg

- On prépare des comprimés de la composition indiquée ci-dessus en broyant l'ingrédient actif en particules de 0,41 mm, en tamisant les particules avec un tamis de 0,41 mm d'ouverture de maille, en mélangeant la matière broyée avec les autres composants, en comprimant le mélange pour former les comprimés, en

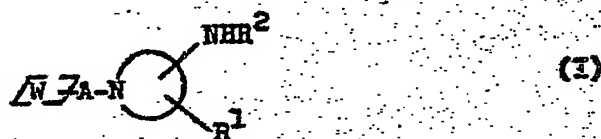
7233

regranulant les comprimés, en les tamisant en particules de 0,84 mm puis en recomprimant les particules pour former des comprimés.

Il y a lieu de remarquer que l'un quelconque des autres composés de l'invention sous la forme de la base libre ou d'un sel acceptable du point de vue pharmaceutique ou d'un sel d'ammonium quaternaire de ce composé, peut être utilisé à la place de l'ingrédient actif des exemples 81 à 88.

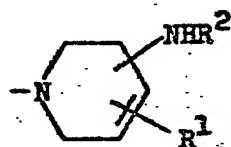
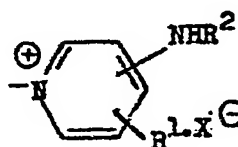
# REVENDICATIONS

1.- Composition pharmaceutique, caractérisée par le fait qu'elle contient un composé hétérocyclique de formule générale :

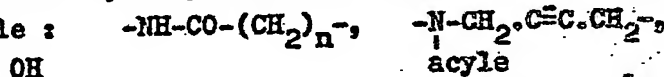


(dans laquelle représente un système cyclique de

formule générale :




W est un radical cycloalkyle contenant 5 à 7 atomes de carbone cycliques ou un radical aryle ou hétéroaryle autre qu'un radical indolye, tous ces radicaux pouvant être substitués ou non substitués, A représente un radical alkylène inférieur, un radical mono- ou di-céto-alkylène inférieur ou un dérivé d'oxime, d'amino-guanidone ou d'hydrazone substituée ou non substituée de ce radical, un radical hydroxy-alkylène inférieur ou un radical bivalent de formule :



$-O-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-$  ou  $-O-(\text{alkylène inférieur})-$ ,  $R^1$  est un atome d'hydrogène ou d'halogène, ou un groupe alkyle inférieur,  $R^2$  est un atome d'hydrogène ou le groupe  $-\text{COR}$ , R représente un radical aryle substitué ou non substitué (y compris les radicaux hétéroaryle), alkoxy inférieur, aryloxy, aryl (alkyle inférieur), aryl (alkyloxy inférieur), diaryl (alkyle inférieur), cycloalkyle contenant 5 à 7 atomes de carbone cyclique ou un radical alkyle inférieur, n est un nombre entier égal à 1, 2 ou 3,  $X^\ominus$  est un anion, "acyle" est un radical acyle et le terme "inférieur" indique que le radi-

cal contient 1 à 6 atomes de carbone) ou un sel d'addition d'abi-  
de ou sel d'ammonium quaternaire des composés

5 dans lesquels  est un système cyclique de formule II(b)


ou II(c), et un véhicule non toxique, à condition que, lorsque (i)  
W est un radical phényle, A est un radical éthylène, R est un ra-  
dical phényle ou benzyle et  $R^1$  est un atome d'hydrogène ou  
0 lorsque W est un radical phényle, A est un radical méthylène, R  
est un radical phényle, p-chlorophényle ou p-méthylphényle,  $R^1$  est  
un atome d'hydrogène, les composés étant sous la forme des bases  
libres et lorsque (ii) W est un radical phényle, A est un ra-  
dical éthylène,  $R^2$  est un groupement -COR, dans lequel R est un  
5 radical méthyle,  $R^1$  étant un atome d'hydrogène, le véhicule ne soit  
pas alors uniquement composé d'eau ni de l'un des solvants organi-  
ques courants.

2.- Composition pharmaceutique suivant la revendication 1,  
caractérisée par le fait que, dans la formule, W est un radical phé-  
0 nyle, A est un radical éthylène, R est un radical phényle ou ben-  
zyle,  $R^1$  est un atome d'hydrogène et les composés se trouvent sous  
la forme des bases libres.

3.- Composition pharmaceutique suivant la revendication 1,  
caractérisée par le fait que, dans la formule, W est un radical phé-  
5 nyle, A est un radical méthylène, R est un radical phényle, p-  
chlorophényle ou p-méthylphényle,  $R^1$  est un atome d'hydrogène et  
les composés se trouvent sous la forme des bases libres.

4.- Composition pharmaceutique suivant la revendication 1,  
caractérisée par le fait que, dans la formule, W est un radical phé-  
0 nyle, A est un radical éthylène,  $R^2$  est un groupement -COR, R est  
un radical méthyle et  $R^1$  est un atome d'hydrogène.

5.- Composition pharmaceutique suivant l'une quelconque  
des revendications 2 à 4, caractérisée par le fait que

5  représente un système cyclique de formule II(c).

6.- Composition pharmaceutique suivant l'une quelconque  
des revendications 1, 2 et 5, caractérisée par le fait que le com-  
posé hétérocyclique est la 1-phénéthyl-4-benzamido-pipéridine.

7.- Composition pharmaceutique suivant l'une quelconque des revendications 1 et 2, caractérisée par le fait que le composé hétérocyclique est la 1-phénéthyl-4-benzamido-1,2,5,6-tétrahydropyridine.

5 8.- Composition pharmaceutique suivant la revendication 1, caractérisée par le fait qu'elle se présente sous forme de comprimés ou de capsules.

9.- Composition pharmaceutique suivant l'une quelconque des revendications 2 à 7, caractérisée par le fait qu'elle se présente sous forme de comprimés ou de capsules.

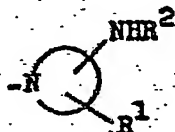
10.- Composés hétérocycliques de formule (I) suivant la revendication 1 (dans laquelle



15

A, W, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R, X<sup>⊖</sup>, acyle, n et le terme "inférieur" ont les définitions données dans la revendication 1) et les sels d'addition d'acides et sels d'ammonium quaternaires des composés dans la

20 formule desquels



25

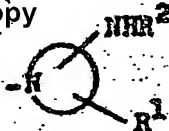
est un système cyclique de formule II(b) ou II(c), à condition que, (i) lorsque W est un groupe phényle, A est un radical éthylène, R est un radical phényle ou benzyle et R<sup>1</sup>, un atome d'hydrogène, ou lorsque W est un radical phényle, A est un radical méthylène, R un radical phényle, p-chlorophényle ou p-méthylphényle et R<sup>1</sup>, un atome d'hydrogène, ces composés soient alors toujours sous la forme d'un sel d'addition d'acide ou d'ammonium quaternaire et (ii) lorsque X est un radical phényle, A est un radical éthylène et R<sup>2</sup> un groupement -COR dans lequel R est un radical méthyle, R<sup>1</sup> soit alors un halogène ou un groupe alkyle inférieur.

35

11.- Composés hétérocycliques suivant la revendication 10, dans la formule desquels

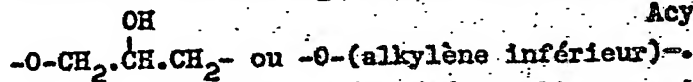
40





5

W, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R, X<sup>⊖</sup>, acyle et le terme "inférieur" ont les définitions données dans la revendication 3 et A représente un radical alkylène inférieur, un radical mono- ou di-céto-alkylène inférieur ou un radical hydroxy-alkylène inférieur ou un radical bivalent de formule : -NH.CO.CH<sub>2</sub>-, -NH.CO.CH<sub>2</sub>.CH<sub>2</sub>-, -N.CH<sub>2</sub>.C≡C.CH<sub>2</sub>-,



12.- Composés hétérocycliques suivant la revendication II, dans la formule desquels



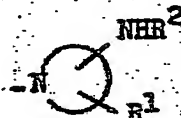
20

W, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R, X<sup>⊖</sup>, acyle et le terme "inférieur" ont les définitions données dans la revendication 11 et A représente un radical alkylène inférieur.

13.- Composés hétérocycliques suivant la revendication 12, caractérisés par le fait que le radical alkylène inférieur A est un radical -CH<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>- ou -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-.

14.- Composés hétérocycliques suivant la revendication 12, caractérisés par le fait que le radical alkylène inférieur est un radical -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-.

15.- Composés hétérocycliques suivant la revendication 11, dans la formule desquels



35

W, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R, X<sup>⊖</sup>, acyle et le terme "inférieur" ont les définitions données dans la revendication 11 et A représente un radical mono-céto-alkylène inférieur.

16.- Composés hétérocycliques suivant la revendication 15, caractérisés par le fait que le radical mono-céto-alkylène infé-

7

Best Available Copy  
rieur A répond à la formule  $\text{CO} \cdot \text{CH}_2^-$  ou  $-\text{CO} \cdot (\text{CH}_2)_2^-$ .

17.- Composés hétérocycliques suivant la revendication 15 caractérisés par le fait que le radical mono-céto-alkylène inférieur A répond à la formule  $-\text{CO} \cdot (\text{CH}_2)_3^-$ .

5 18.- Composés hétérocycliques suivant la revendication 11, dans la formule desquels



10

W,  $R^1$ ,  $R^2$ , R,  $X^\ominus$ , acyle et le terme "inférieur" ont les définitions données dans la revendication 11 et A représente un radical di-céto-alkylène inférieur.

15 19.- Composés hétérocycliques suivant la revendication 18, caractérisés par le fait que le radical di-céto-alkylène inférieur A est un radical  $-\text{CO} \cdot \text{CO}-$ .

20.- Composés hétérocycliques suivant la revendication 11, dans la formule desquels

20

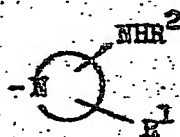


25 W,  $R^1$ ,  $R^2$ , R,  $X^\ominus$ , acyle et le terme "inférieur" ont les définitions données dans la revendication 11 et A représente un radical hydroxy-alkylène inférieur.

21.- Composés hétérocycliques suivant la revendication 20, caractérisés par le fait que le radical hydroxy-alkylène inférieur A est de formule  $-\text{CH} \cdot \text{CH}_2^-$ ,  $-\text{CH} \cdot (\text{CH}_2)_2^-$  ou  $-\text{CH} \cdot (\text{CH}_2)_3^-$ .

30

22.- Composés hétérocycliques suivant la revendication 11, dans la formule desquels



35

W,  $R^1$ ,  $R^2$ , R,  $X^\ominus$ , acyle et le terme "inférieur" ont les définitions données dans la revendication 11 et A représente un radical  
40  $-\text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_2^-$  ou  $-\text{NH} \cdot \text{CO} \cdot (\text{CH}_2)_2^-$ .

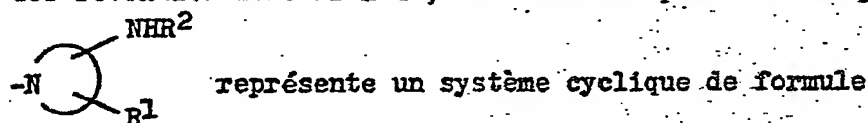
23.- Composés hétérocycliques suivant l'une quelconque des revendications 11 à 22, caractérisés par le fait que W est un radical phényle, mono-halophényle ou di-halophényle, mono-(alkoxy inférieur)phényle, di-(alkoxy inférieur)phényle ou tri-(alkoxy inférieur)phényle, mono-(alkyl inférieur)phényle ou di-(alkyl inférieur)phényle, aminophényle, nitrophényle, méthylènedioxyphényle, naphtyle, quino-léyle, dihydroxyphényle, pyridyle, pyrimidyle ou pyrrolyle.

24.- Composés hétérocycliques suivant la revendication 23, caractérisés par le fait que W est un radical phényle, chlorophé-  
nyle, fluorophényle, dichlorophényle, mono-méthoxyphényle, di-méthoxyphényle ou tri-méthoxyphényle, aminophényle, nitrophényle, diméthylphényle, 1-naphtyle, 2-naphtyle ou 2-quinoléyle.

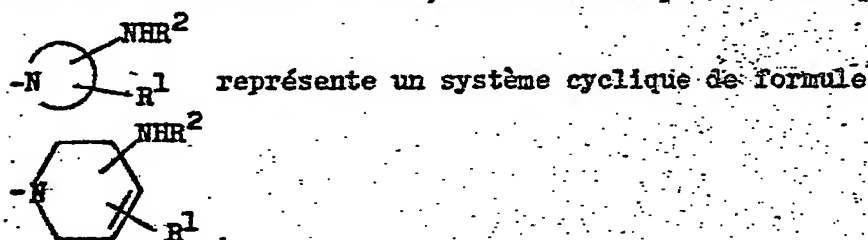
25.- Composés hétérocycliques suivant l'une quelconque des revendications 11 à 24, caractérisés par le fait que  $R^1$  est un atome d'hydrogène.

26.- Composés hétérocycliques suivant l'une quelconque des revendications 11 à 25, caractérisés par le fait que  $R^2$  est le radical benzoyle.

27.- Composés hétérocycliques suivant l'une quelconque des revendications 11 à 26, caractérisés par le fait que



28.- Composés hétérocycliques suivant l'une quelconque des revendications 11 à 26, caractérisés par le fait que

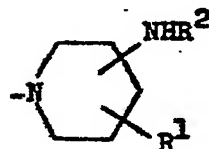


29.- Sels d'addition d'acides et sels d'ammonium quaternaires des composés hétérocycliques suivant la revendication 11, dans la formule desquels W est le radical phényle, A est un radical éthylène, R<sup>2</sup> est un groupement -COR, où R est un radical phényle ou benzyle, R<sup>1</sup> est un atome d'hydrogène et



représente un système cyclique de formule

10



15

30.- Sels d'addition d'acides et sels d'ammonium quaternaires des composés hétérocycliques suivant la revendication 11, dans la formule desquels W est un radical phényle, A est un radical méthylène, R<sup>2</sup> est un groupement -COR, où R est un radical phényle, p-chlorophényle ou p-méthylphényle, R<sup>1</sup> est un atome d'hydrogène et



représente un système cyclique de formule

25



30

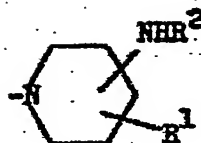
31.- Sels d'addition d'acides et sels d'ammonium quaternaires des composés hétérocycliques suivant la revendication 11, dans la formule desquels W est un radical phényle, A est un radical éthylène, R<sup>2</sup> est un groupement -COR, où R représente un radical méthyle, R<sup>1</sup> est l'atome d'hydrogène et

35



représente un système cyclique de formule

7



- 5 32.- Composés hétérocycliques suivant la revendication 10, caractérisés par le fait que



10

W, R¹, R², R, X<sup>⊖</sup>, acyle et le terme "inférieur" ont les définitions données dans la revendication 10 et A est un radical -NH.CO.(CH₂)₃ -.

- 15 33.- Composés hétérocycliques suivant la revendication 32, caractérisés par le fait que W est un radical phényle.

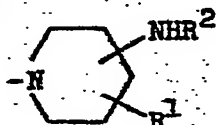
34.- Composés hétérocycliques suivant la revendication 32 ou 33, caractérisés par le fait que R² est un groupement -COR, où R est un radical phényle.

- 20 35.- Composés hétérocycliques suivant l'une quelconque des revendications 32 à 34, caractérisés par le fait que R¹ est un atome d'hydrogène et



25

représente un système cyclique de formule



- 30 36.- Composés hétérocycliques suivant la revendication 10, caractérisés par le fait que

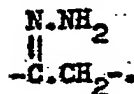


- 35 W, R¹, R², R, X<sup>⊖</sup>, acyle et le terme "inférieur" ont les définitions données dans la revendication 10 et A est l'oxime, l'amino-guanidone ou l'hydrazone substitués ou non dérivant d'un radical mono-céto-alkylène inférieur ou di-céto-alkylène inférieur.

- 40 37.- Composés hétérocycliques suivant la revendication 36, caractérisés par le fait que A répond à la formule

7

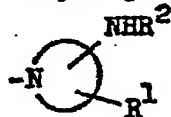




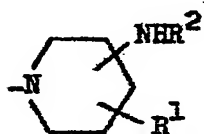
38.- Composés hétérocycliques suivant la revendication 5 36 ou 37, caractérisés par le fait que W est un radical dichlorophényle.

39.- Composés hétérocycliques suivant l'une quelconque des revendications 36 à 38, caractérisés par le fait que R<sup>2</sup> est un groupement -COR, où R est un radical phényle.

40.- Composés hétérocycliques suivant l'une quelconque des revendications 36 à 39, caractérisés par le fait que R<sup>1</sup> est un atome d'hydrogène et



représente un système cyclique de formule



41.- La 1-[2-(cyclohexyl)éthyl]-4-benzamidopipéridine.

42.- L'iodure de 1-[2-(3,4-diméthoxyphényl)éthyl]-4-acétamidopyridinium.

43.- La 1-[2-(3,4-diméthoxyphényl)éthyl]-4-acétamido-25 pipéridine.

44.- La 1-[2-(3,4-diméthoxyphényl)éthyl]-4-aminopipéridine.

45.- La 1-[2-(3,4-diméthoxyphényl)éthyl]-4-benzamidopipéridine.

30 46.- La 1-[2-(3,4-diméthoxyphényl)éthyl]-4-(2-chlorobenzamido)pipéridine.

47.- La 1-[2-(3,4-diméthoxyphényl)éthyl]-4-pipéronylamidopipéridine.

35 48.- La 1-[2-(3,4,5-triméthoxyphényl)éthyl]-4-benzamidopipéridine.

49.- La 1-[2-(3,4-dihydroxyphényl)éthyl]-4-benzamidopipéridine.

50.- La 1-phénacyl-4-benzamidopipéridine.

40 51.- La 1-[2-(3,4-dihydroxyphényl)-2-oxoéthyl]-4-benzamidopipéridine.

- 52.- La 1-[2-(1-naphtyl)éthyl]-4-benzamidopipéridine.  
 53.- La 1-[2-(2-naphtyl)éthyl]-4-benzamidopipéridine.  
 54.- La 1-[2-(3-indényl)éthyl]-4-benzamidopipéridine.  
 55.- La 1-[3-(3-indényl)propyl]-4-benzamidopipéridine.  
 56.- La 1-[2-(4-pyridyl)éthyl]-4-benzamidopipéridine.  
 57.- La 1-[2-(4-pyrimidinyl)éthyl]-4-benzamidopipéridine.  
 58.- La 2-[2-(4-imidazolyl)éthyl]-4-benzamidopipéridine.  
 59.- La 1-(pyrrole-2-oxalyl)-4-benzamidopipéridine.  
 60.- La 1-[2-hydroxy-2-(2-pyrrolyl)éthyl]-4-benzamidopipéridine.  
 61.- La 1-[3-(3-phényl-5-méthylpyrazol-4-yl)-3-oxopropyl]-4-benzamidopipéridine.  
 62.- La 1-[2-(3-benzofur-2-thiényl)éthyl]-4-benzamidopipéridine.  
 63.- La 1-[2-(2-quinoléyl)éthyl]-4-benzamidopipéridine.  
 64.- La 1-[N-(5-éthoxycarbonyl-4-phénylthiazol-2-yl)-carbamoylméthyl]-4-benzamidopipéridine.  
 65.- La 1-[N-(2-méthylphényl)carbamoyléthyl]-4-benzamidopipéridine.  
 66.- La 1-[4-(N-propionyl-N-[2,6-dichlorophényl]-amino)but-2-yn-1-yl]-4-benzamidopipéridine.  
 67.- La 1-[1-(4-acétamidophénoxy)-2-hydroxyprop-3-yl]-4-benzamidopipéridine.  
 68.- La 1-[3-(5-acétamido-2-hydroxybenzyl)-4-benzamidopipéridine.  
 69.- La 1-[4-(4-fluorophényl)-4-oxobutyl]-4-benzamidopipéridine.  
 70.- La 1-[2-(3-benzofur-2-indolyl)éthyl]-4-benzamidopipéridine.  
 71.- La 1-[2-(2-pyridyl)éthyl]-4-benzamidopipéridine.  
 72.- La 1-[2-hydroxy-2-phényléthyl]-4-benzamidopipéridine.  
 73.- La 1-[2-(5-phénylthièn-2-yl)éthyl]-4-benzamidopipéridine.  
 74.- La 1-[2-(3-benzimidazolyl)éthyl]-4-benzamidopipéridine.  
 75.- La 1-[3-(1-méthoxy)-2-hydroxyprop-1-yl]-4-benzamidopipéridine.

- 76.- La 1-[2-(p-nitrophényl)éthyl]-4-benzamidopipéridine.
- 77.- La 1-[2-(p-aminophényl)éthyl]-4-benzamidopipéridine.
- 78.- La 1-[2-(p-acétamidophényl)éthyl]-4-benzamidopipéridine.
- 79.- Le bromure de 1-[2-phénéthyl]-4-benzamidopyridinium.
- 80.- La 1-phénéthyl-4-benzamido-2,3,5,6-tétrahydropyridine.
- 81.- La 1-[2-(4-[p-chlorophényl]-2-phénylthiazol-5-yl)éthyl]-4-benzamidopipéridine.
- 82.- La 1-[2-(p-chlorophényl)thiazol-4-yl]-méthyl-4-benzamidopipéridine.
- 83.- La 1-[2-(p-chlorophényl)éthyl]-4-benzamidopipéridine.
- 84.- La 1-[2-(2,6-dichlorophényl)éthyl]-4-benzamidopipéridine.
- 85.- Le chlorhydrate de 1-phénéthyl-4-benzamidopipéridine.
- 86.- La 1-[2-(o-nitrophényl)éthyl]-4-benzamidopipéridine.
- 87.- La 1-[2-(3,4-dichlorophényl)méthyl]-4-benzamidopipéridine.
- 88.- La 1-[2-(o-aminophényl)éthyl]-4-benzamidopipéridine.
- 89.- La 1-[2-(3,4-dichlorophényl)-2-hydroxyéthyl]-4-benzamidopipéridine.
- 90.- La 1-[2-(3,4-dichlorophényl)-2-hydrazonoéthyl]-4-benzamidopipéridine.
- 91.- La 1-[2-(3,4-dichlorophényl)éthyl]-4-benzamidopipéridine.
- 92.- La 1-(3-phénylpropyl)-4-benzamidopipéridine.
- 93.- La 1-[4-(p-fluorophényl)-2-butyl]-4-benzamidopipéridine.
- 94.- La 1-[2-(3,4-diéthylphényl)éthyl]-4-benzamidopipéridine.
- 95.- La 1-[4-(p-fluorophényl)-4-oxobutyl]-4-benzamidopipéridine.
- 96.- La 2-(4-phényl-4-oxobutyl)-4-benzamidopipéridine.

- 97.- La 1-[4-(2,5-diméthylphényl)-4-oxobutyl]-4-benzamidopipéridine.
- 98.- La 1-[4-(2,4-diméthylphényl)-4-oxobutyl]-4-benzamidopipéridine.
- 5 99.- La 1-(4-phénylbutyl)-4-benzamidopipéridine.
- 100.- La 1-(4-méthylbenzoyloxybenzyl)-4-benzamidopipéridine.
- 101.- La 1-[2-(p-méthoxyphényl)éthyl]-4-benzamidopipéridine.
- 10 102.- Le N-phényl-4-(4-benzamidopipérid-1-yl)butyramide.
- 103.- Le 2-(4-benzamidopipérid-1-yl)méthylbenzo-1,4-dioxanne.
- 104.- La 1-[4-(p-chlorophényl)-4-oxobutyl]-4-benzamidopipéridine.
- 15 105.- La 1-(2-phénoxyéthyl)-4-benzamidopipéridine.
- 106.- La 1-(4-phényl-4-hydroxybutyl)-4-benzamidopipéridine.
- 107.- La 1-[4-(p-fluorophényl)-4-hydroxybutyl]-4-benzamidopipéridine.
- 20 108.- La 1-[3-(1-naphtyloxy)propyl]-4-benzamidopipéridine.
- 109.- La 1-[2-(1,2,3,4-tétrahydro-6-naphtyl)-2-oxoéthyl]-4-benzamidopipéridine.
- 110.- La 1-[2-(1,2,3,4-tétrahydro-6-naphtyl)-2-hydroxyéthyl]-4-benzamidopipéridine.
- 25 111.- La 1-[4-(1,2,3,4-tétrahydro-6-naphtyl)-4-oxobutyl]-4-benzamidopipéridine.
- 112.- Sels d'addition d'acides et sels d'ammonium quaternaires des composés suivant l'une quelconque des revendications 41, 30 43 à 78 et 80 à 84.
- 113.- Sels d'addition d'acides et sels d'ammonium quaternaires des composés suivant l'une quelconque des revendications 86 à 111.
- 114.- Composition pharmaceutique suivant la revendication 1, caractérisée par le fait qu'elle comprend un composé hétérocyclique suivant l'une quelconque des revendications 11 à 31, 41 à 85 et 112.
- 35 115.- Composition pharmaceutique suivant la revendication 1, caractérisée par le fait qu'elle comprend un composé hétérocyclique suivant l'une quelconque des revendications 10, 32 40

116.- Procédé de préparation d'un composé de formule (I) suivant la revendication 11 dans laquelle

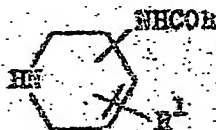


5

W, R¹, R, X, A, acyle et le terme "inférieur" ont les définitions données dans la revendication 11 et R² représente le groupement -COR, caractérisé par le fait qu'on fait réagir un composé de la formule générale



III(a)

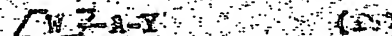


III(b)



III(c)

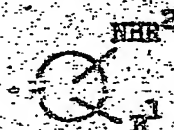
avec un agent d'alkylation ou d'acylation de formule générale



20 (formules dans lesquelles W, R¹, R et A ont les définitions qui leur ont été données ci-dessus et Y représente un atome d'halogène ou un atome ou radical équivalent remplaçable).

117.- Procédé suivant la revendication 116, caractérisé par le fait que, dans les formules, Y représente un atome de chlore ou de brome.

118.- Procédé de préparation d'un composé de formule I suivant la revendication 11, où

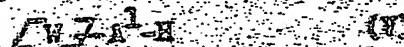


30

représente un système cyclique de formule II(b) ou II(c), R² représente le groupement -COR, W, R, R¹ et le terme "inférieur" ont la définition donnée dans la revendication 11 et A représente un

35

radical hydroxy-alkylène inférieur ou un radical -O-CH₂-CH(OH)-CH₂-, caractérisé par le fait qu'on fait réagir un composé de formule



40 (formule dans laquelle W a la signification déjà donnée et A¹ re-

7



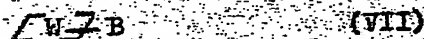
présente un radical alkylène inférieur époxydé ou un radical

$-O-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{CH}}}-\text{CH}-$ ) avec un composé de formule III(b) ou III(c).

119.- Procédé de préparation d'un composé de formule (I) suivant la revendication 11, où

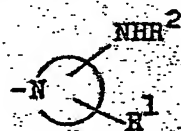


représente un système cyclique de formule II(b) ou II(c),  $R^2$  représente le groupement  $-\text{COR}$ ,  $W$ ,  $R$ ,  $R^1$  et le terme "inférieur" ont les définitions données dans la revendication 11, et  $A$  est un radical alkylène inférieur, caractérisé par le fait qu'on fait réagir un composé de formule



(où  $W$  a la signification déjà donnée et  $B$  représente un radical alkényle en chaîne droite ou ramifiée) avec un composé de formule le III(b) ou III(c).

120.- Procédé de préparation d'un composé de formule (I) suivant la revendication 11, où



$W$ ,  $R$ ,  $R^1$ ,  $X^\ominus$ ,  $A$ , acyle et le terme "inférieur" ont les définitions données dans la revendication 11 et  $R^2$  est le groupement  $-\text{COR}$ , caractérisé par le fait qu'on acyle un composé de formule générale (I) où



$W$ ,  $R$ ,  $R^1$ ,  $X^\ominus$ ,  $A$ , acyle et le terme "inférieur" ont les définitions données ci-dessus et  $R^2$  est un atome d'hydrogène, soit (i) avec un dérivé réactif d'un acide de formule générale  $R.\text{COOH}$ , (où  $R$  est un radical aryle, hétéroaryle, aryl(alkyle inférieur), diaryl(alkyle inférieur), cycloalkyle ou bien alkyle inférieur), soit (ii) avec

7

un haloester de formule Hal.COR (où Hal est un atome d'halogène et R est un radical alkoxy inférieur, aryloxy ou aryloxy inférieur).

121.- Procédé de préparation d'un composé de formule (I) 5 suivant la revendication 11, où



10

W, R, R¹, X<sup>⊖</sup>, A, acyle et le terme "inférieur" ont les définitions données dans la revendication 11 et R² est le groupement -COR, caractérisé par le fait qu'on fait réagir un acide de formule R.COOH avec un composé de formule générale (I), où

15



20 W, R¹, X<sup>⊖</sup>, A, acyle et le terme "inférieur" ont les définitions données ci-dessus et R² est l'atome d'hydrogène, (i) en présence d'un agent de condensation basique ou bien (ii) d'abord par activation de la fonction amino du composé de formule générale (I) suivant les techniques classiques.

25

122.- Procédé de préparation d'un composé de formule (I) suivant la revendication 11, où W, R, R¹, acyle et le terme "inférieur" ont les définitions données dans la revendication 11,

30



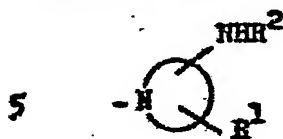
représente un système cyclique de formule II(b)

ou II(c), R² est un groupement -COR et A est un radical alkylène inférieur ou un radical mono-céto-alkylène inférieur ou di-céto-alkylène inférieur ou bien un radical bivalent de formule

35 -N.CH₂.C≡C.CH₂-, caractérisé par le fait qu'on exécute une réaction de Mannich au moyen d'un composé de formule III(b) ou III(c) comme amine secondaire, de formaldéhyde et d'un dérivé réactif approprié du radical W de type connu comme participant à une

40 réaction de Mannich.

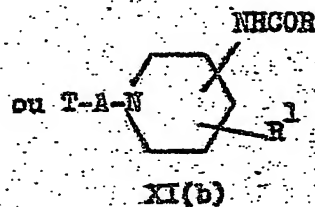
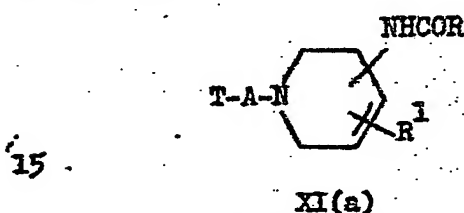
123.- Procédé de préparation d'un composé de formule générale (I) suivant la revendication 11, où



représente un système cyclique de formule II(b)

ou II(c),  $R^2$  est un groupement  $-COR$  et  $W$ ,  $R$ ,  $R^1$ ,  $A$ , acyle et le terme "inférieur" ont les définitions données dans la revendication 11, caractérisé par le fait qu'on fait réagir un composé de

10 formule



(où  $A$ ,  $R^1$  et  $R$  ont les significations ci-dessus et  $T$  est un radical précurseur connu du radical  $W$ ) avec une autre molécule de type connu pour la conversion du radical précurseur  $T$  en radical  $W$ .

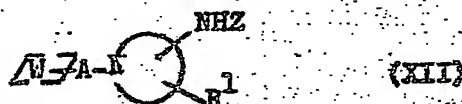
20 cal  $W$ .

124.- Procédé de préparation d'un composé de formule générale (I) suivant la revendication 11, où



$W$ ,  $R^1$ ,  $X^\ominus$ ,  $A$ , acyle et le terme "inférieur" ont les définitions données dans la revendication 11 et  $R^2$  est un atome d'hydrogène, caractérisé par le fait qu'on soumet un composé correspondant de

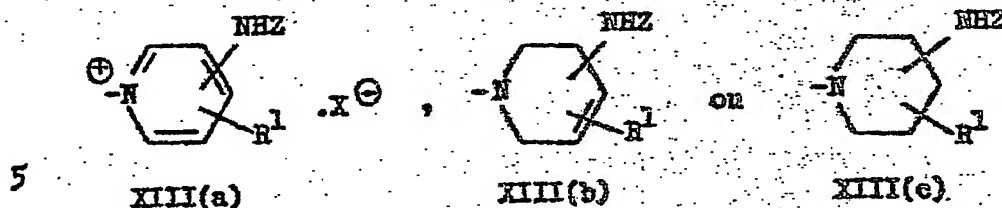
30 formule



35 (où  $W$ ,  $A$  et  $R^1$  ont les significations ci-dessus,



représente un système cyclique de formule

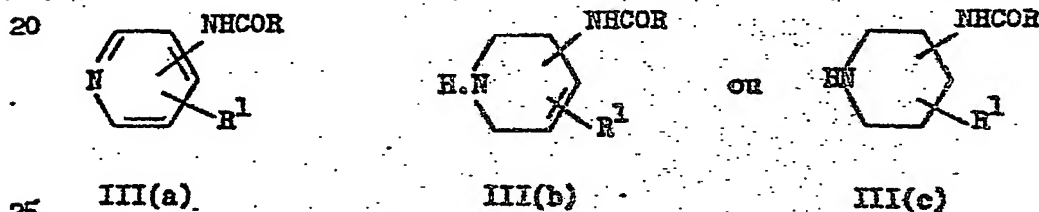


et Z est un radical protecteur connu pour la protection de la fonction amino) à une réaction classique pour l'élimination du radical protecteur.

- 10 125.- Procédé de préparation d'un composé de formule (I) suivant la revendication 10, où



- 15 W, R<sup>1</sup>, R, X<sup>⊖</sup>, acyle et le terme "inférieur" ont les définitions données dans la revendication 10, R<sup>1</sup> représente un groupement -COR et A est un radical bivalent de formule -NH.CO.(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, caractérisé par le fait qu'on fait réagir un composé de formule générale



avec un agent d'alkylation ou d'acylation de formule générale



- où W et A ont les définitions données immédiatement ci-dessus.  
30 et Y est un atome d'halogène ou un atome ou radical remplaçable équivalent.

126.- Procédé de préparation d'un composé de formule (I) suivant la revendication 10, où



- W, R, R<sup>1</sup>, X<sup>⊖</sup>, acyle et le terme "inférieur" ont les définitions données dans la revendication 10, R<sup>2</sup> est un groupement -COR et  
40 A est le radical bivalent de formule -NE.CO.(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, caractérisé

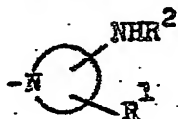
par le fait qu'on acyle un composé de formule générale (I), où



5

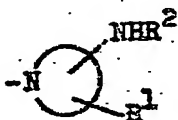
W, R<sup>1</sup>, X<sup>⊖</sup>, A, acyle et le terme "inférieur" ont les définitions immédiatement ci-dessus et R<sup>2</sup> est un atome d'hydrogène, soit (i) au moyen d'un dérivé réactif d'un acide de formule générale R.COOH (où R est un radical aryle, hétéroaryle, arylalkyle inférieur), diarylalkyle inférieur), cycloalkyle ou bien alkyle inférieur, soit (ii) au moyen d'un haloester de formule Hal.COR, (où Hal est un atome d'halogène et R est un radical alkoxy inférieur, aryloxy ou arylalkoxy inférieur).

127.- Procédé de préparation d'un composé de formule (I) suivant la revendication 10, où



20 W, R<sup>1</sup>, X<sup>⊖</sup>, acyle et le terme "inférieur" ont les définitions données dans la revendication 10, R<sup>2</sup> est un groupement -COR, et A est le radical bivalent -NH.CO.(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, caractérisé par le fait qu'on fait réagir un acide de formule R.COOH avec un composé de formule générale (I), où

25



W, R<sup>1</sup>, X<sup>⊖</sup>, A, acyle et le terme "inférieur" ont les définitions immédiatement ci-dessus et R<sup>2</sup> est un atome d'hydrogène, (i) en présence d'un agent de condensation connu ou (ii) d'abord par activation de la fonction amino du composé de formule générale (I) suivant les techniques classiques.

128.- Procédé de préparation d'un composé de formule générale (I) suivant la revendication 10, où



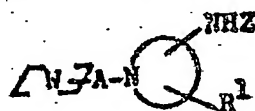
40 W, R<sup>1</sup>, X<sup>⊖</sup>, acyle et le terme "inférieur" ont les définitions don-

7



Best Available Copy  
 nées dans la revendication 10, R<sup>2</sup> est un atome d'hydrogène et A est le radical bivalent -NH.CO.(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, caractérisé par le fait qu'on soumet un composé correspondant de formule

5



(XII)

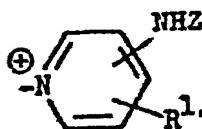
(où W, A et R<sup>1</sup> ont les définitions immédiatement ci-dessus,

10



représente un système cyclique de formule

15



XIII(a)



XIII(b)

ou



XIII(c)

et Z est un radical protecteur connu pour la protection de la  
 20 fonction amino) à une réaction connue pour l'élimination du radical protecteur.

129.- Procédé de préparation de composés de formule générale (I) suivant la revendication 10, où

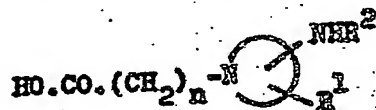
25



30

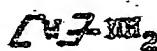
W, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R, X<sup>⊖</sup> et le terme "inférieur" ont les définitions données dans la revendication 10 et A est un radical bivalent de formule -NH.CO.(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, où n vaut 1, 2 ou 3, caractérisé par le fait qu'on fait réagir un dérivé réactif d'un acide de formule

35



(XIV)

avec une amine primaire de formule

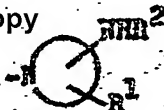


(XV)

40

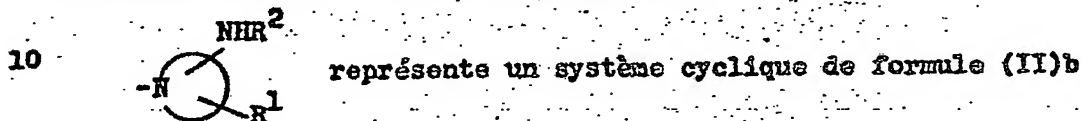
7

(où

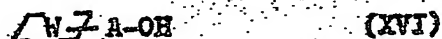


5 W, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R, X<sup>⊖</sup>, n et le terme "inférieur" ont les définitions immédiatement ci-dessus.

130.- Procédé de préparation de composés de formule générale (I) suivant la revendication 10, où

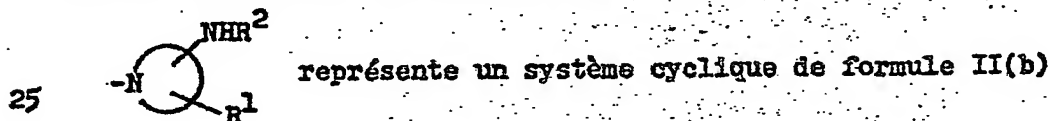


ou II(c), R<sup>2</sup> est un groupement -COR, A est un radical alkylène inférieur ou le radical bivalent -NH.CO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, où n vaut 1, 2 ou 15 3, et W et R<sup>1</sup> ont les définitions données dans la revendication 10, caractérisé par le fait qu'on fait réagir un composé de formule générale

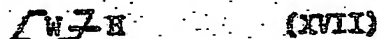


(où W et A ont les définitions immédiatement ci-dessus) avec un 20 composé de formule générale III(b) ou III(c).

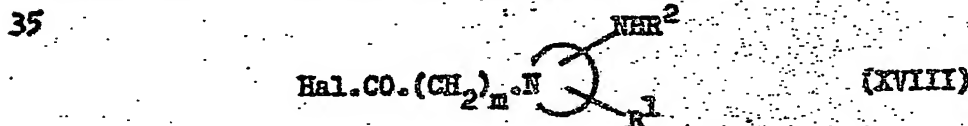
131.- Procédé de préparation de composés de formule générale (I) suivant la revendication 10, où




ou II(c), W et R<sup>1</sup> ont les définitions données dans la revendication 10, R<sup>2</sup> est un groupement -COR, où R a la définition donnée dans la revendication 10, et A est un radical mono-céto-alkylène 30 inférieur de formule -CO.(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, où m a une valeur de 1 à 5, caractérisé par le fait qu'on acyle un composé de formule



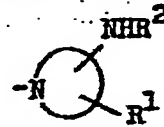
au moyen d'un halogénure d'acide de formule



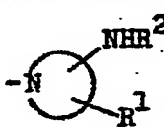
(où W, -N, , R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R et n ont les définitions immédia-

5 tement ci-dessus et Hal est un atome d'halogène).

132.- Procédé suivant l'une quelconque des revendications 116, 117, 120, 121 et 124, caractérisé par le fait qu'on produit un composé de formule générale (I), où

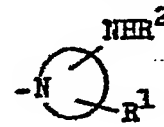
10  représente un système cyclique de formule II(a),

et on réduit ce composé en un composé correspondant, où

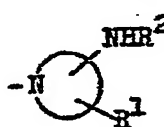
15  représente un système cyclique de formule II(b)

ou II(c).

20 133.- Procédé suivant l'une quelconque des revendications 125 à 129, caractérisé par le fait qu'on produit un composé de formule (I), où

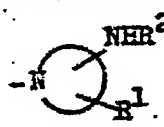
25  représente un système cyclique de formule II(a),

puis on réduit ce composé en le composé correspondant, où

30  représente un système cyclique de formule II(b) ou

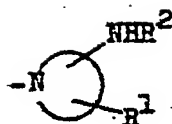
II(c).

35 134.- Procédé suivant l'une quelconque des revendications 116, 117, 120, 121, 124 et 132, caractérisé par le fait qu'on produit un composé de formule (I), où

 représente un système cyclique de formule II(b),

40 puis on réduit ce composé en le composé correspondant, où

7

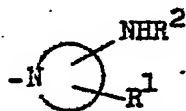


représente un système cyclique de formule II(c).

5

135.- Procédé suivant l'une quelconque des revendications 125 à 131 et 133, caractérisé par le fait qu'on produit un composé de formule (I), où

10



représente un système cyclique de formule II(b),

et on réduit ce composé en le composé correspondant, où

15



représente un système cyclique de formule II(c).

136.- Procédé suivant l'une quelconque des revendications 116, 117, 120 à 124, 132 et 134, caractérisé par le fait qu'on produit un composé de formule (I), où A est un radical mono-céto-alkylène inférieur ou di-céto-alkylène inférieur, puis on réduit ce composé en un composé dans la formule duquel A contient un ou plusieurs radicaux hydroxyle.

137.- Procédé suivant l'une quelconque des revendications 116, 117, 120 à 124 et 132, caractérisé par le fait qu'on produit un composé de formule (I), où A représente un radical mono-céto-alkylène inférieur ou di-céto-alkylène inférieur, et on réduit ce composé en un composé dans la formule duquel le ou les radicaux céto ont été remplacés par un ou plusieurs radicaux méthylène.

138.- Procédé suivant l'une quelconque des revendications 116, 117, 120 à 124, 131, 132 et 134, caractérisé par le fait qu'on produit un composé de formule (I), où A est un radical mono-céto-alkylène inférieur ou di-céto-alkylène inférieur, et on convertit ce composé en son oxime, aminoguanidone ou hydrazone substituée ou non qui en dérive.

139.- Procédé suivant l'une quelconque des revendications 116 à 123, 132, 134, 136 et 137, caractérisé par le fait qu'on produit un composé de formule (I), où R<sup>2</sup> est un groupement -COR, et on hydrolyse ce composé en le composé correspondant de

7

formule (I), où  $R^2$  est un atome d'hydrogène, après quoi on peut faire réagir ce composé à son tour pour obtenir un composé de formule (I) où  $R^2$  est un groupement -COR différent.

140.- Procédé suivant l'une quelconque des revendications 125 à 127, 129, 130, 131, 133 et 135, caractérisé par le fait qu'on produit un composé de formule (I), où  $R^2$  est un groupement -COR, et on hydrolyse ce composé en le composé correspondant de formule I où  $R^2$  est un atome d'hydrogène, après quoi on peut faire réagir ce composé à son tour pour obtenir un composé de formule (I) où  $R^2$  est un groupement -COR différent.

141.- Procédé suivant l'une quelconque des revendications 116 à 124, 132, 134, 136, 137 et 139, caractérisé par le fait qu'on produit un composé de formule (I), où le radical W porte comme substituants un ou plusieurs radicaux méthoxy, et on hydrolyse ce composé en le composé correspondant contenant un ou plusieurs radicaux hydroxyle.

142.- Procédé suivant l'une quelconque des revendications 125 à 131, 133, 135 et 140, caractérisé par le fait qu'on produit un composé de formule (I), où W porte comme substituants un ou plusieurs radicaux méthoxy, et on hydrolyse ce composé en le composé correspondant contenant un ou plusieurs radicaux hydroxyle.

143.- Procédé suivant l'une quelconque des revendications 116 à 124, 132, 134, 136, 137, 139 et 141, caractérisé par le fait qu'on produit un composé de formule (I), où le radical W porte comme substituant le radical nitro, et on réduit ce composé en le composé aminé correspondant qu'on peut en outre alkyler ou acyler à son tour.

144.- Procédé suivant l'une quelconque des revendications 125 à 131, 133, 135, 140 et 142, caractérisé par le fait qu'on produit un composé de formule (I), où le radical W porte comme substituant le radical nitro, et on réduit ce composé en le composé aminé correspondant qu'on peut en outre alkyler ou acyler à son tour.

145.- Procédé suivant l'une quelconque des revendications 116, 117, 119 à 124, 132, 134, 137, 139, 141 et 143, caractérisé par le fait que A représente, dans la formule du composé obtenu, un radical alkylène inférieur.

146.- Procédé suivant la revendication 145, caractérisé en ce que le radical alkylène inférieur est le radical éthylène.

147.- Procédé suivant l'une quelconque des revendica-

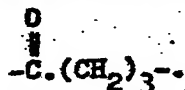


tions 130, 140, 142 et 144, caractérisé par le fait que A représente, dans la formule du composé produit, un radical alkylène inférieur.

148.- Procédé suivant la revendication 147, caractérisé en ce que le radical alkylène inférieur est un radical éthylène.

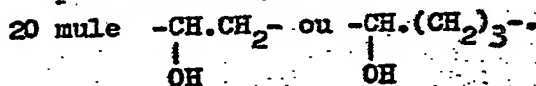
149.- Procédé suivant l'une quelconque des revendications 116, 117, 120 à 124, 139, 141 et 143, caractérisé par le fait que A représente, dans la formule du composé produit, un radical mono-céto-alkylène inférieur ou di-céto-alkylène inférieur.

150.- Procédé suivant la revendication 149, caractérisé en ce que A représente un radical mono-céto-alkylène inférieur de formule



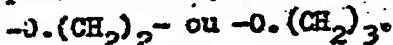
151.- Procédé suivant l'une quelconque des revendications 116 à 118, 120, 121, 123, 124, 132, 134, 136, 139, 141 et 143, caractérisé par le fait que A représente, dans la formule du composé produit, un radical hydroxy-alkylène inférieur.

152.- Procédé suivant la revendication 151, caractérisé par le fait que le radical hydroxy-alkylène inférieur est de formule

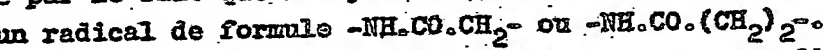


153.- Procédé suivant l'une quelconque des revendications 116, 117, 120, 121, 123, 124, 132, 134, 139, 141 et 143, caractérisé par le fait que A représente, dans la formule du composé produit, un radical -O-(alkylène inférieur).

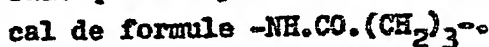
154.- Procédé suivant la revendication 153, caractérisé par le fait que le radical -O-(alkylène inférieur)- est de formule



155.- Procédé suivant l'une quelconque des revendications 116, 117, 120, 121, 123, 124, 132, 134, 139, 141 et 143, caractérisé par le fait que A représente, dans la formule du composé produit, un radical de formule



156.- Procédé suivant l'une quelconque des revendications 125 à 128, 133, 135, 140, 142 et 144, caractérisé par le fait que A représente dans la formule du composé produit un radical de formule



157.- Procédé suivant la revendication 129 ou 130, caractérisé par le fait que A représente, dans la formule du composé produit, un radical de formule  $-\text{NH} \cdot \text{CO} \cdot (\text{CH}_2)_n -$ , où n vaut 1, 2 ou 3.

7

158.- Procédé suivant l'une quelconque des revendications 116 à 123, 132, 134, 136, 137, 139, 141, 143, 145, 146 et 149 à 155, caractérisé par le fait que  $R^2$  représente, dans la formule du composé produit, un groupement -COR.

5 159.- Procédé suivant la revendication 158, caractérisé par le fait que le groupement -COR est le radical benzoyle.

160.- Procédé suivant l'une quelconque des revendications 125 à 127, 129, 130, 131, 133, 135, 138, 140, 142, 144, 147, 148, 156 et 157, caractérisé par le fait que  $R^2$  représente, dans  
10 la formule du composé produit, un groupement -COR.

161.- Procédé suivant la revendication 160, caractérisé par le fait que le groupement -COR est le radical benzoyle.

162.- Procédé suivant l'une quelconque des revendications 116 à 124, 132, 134, 136, 137, 139, 141, 143, 145, 146, 149, 155,  
15 158 et 159, caractérisé par le fait que W représente, dans la formule du composé produit, un radical phényle, mono-halo-phényle, di-halo-phényle, mono-(alkoxy inférieur)phényle, di-(alkoxy inférieur)phényle, tri-(alkoxy inférieur)phényle, mono-hydroxy-phényle, di-hydroxy-phényle, naphtyle, pyridyle, pyrimidinyle, quinoléyle,  
20 mono-(alkyle inférieur)phényle, di-(alkyle inférieur)phényle, benz-  
[g]indolyle, nitrophényle, aminophényle, acylaminophényle ou méthylènedioxyphényle.

163.- Procédé suivant la revendication 162, caractérisé par le fait que W est un radical phényle, chlorophényle, bromo-  
25 phényle, fluorophényle, dichlorophényle, méthylphényle, diméthylphényle, mono-méthoxyphényle, di-méthoxyphényle, tri-méthoxyphényle, napht-1-yle, napht-2-yle ou quinol-2-yle.

164.- Procédé suivant l'une quelconque des revendications 125 à 131, 133, 135, 138, 140, 142, 144, 147, 148, 156, 157,  
30 160 et 161, caractérisé par le fait que W représente, dans la formule du composé produit, un radical phényle, mono-halophényle, di-halophényle, mono-(alkoxy inférieur)phényle, di-(alkoxy inférieur)phényle, tri-(alkoxy inférieur)phényle, mono-hydroxyphényle, di-hydroxyphényle, naphtyle, pyridyle, pyrimidinyle, quinoléyle,  
35 mono-(alkyl inférieur)phényle, di-(alkyl inférieur)phényle, benz-  
[g]indolyle, nitrophényle, aminophényle, acylaminophényle, méthylènedioxyphényle, benzo-1,4-dioxyle ou tétrahydronaphtyle.

165.- Procédé suivant la revendication 164, caractérisé par le fait que W représente un radical phényle, chlorophényle,  
40 bromophényle, fluorophényle, dichlorophényle, méthylphényle, di-

méthylphényle, mono-méthoxyphényle, di-méthoxyphényle, tri-méthoxyphényle, napht-1-yle, napht-2-yle ou quinol-2-yle.

166.- Procédé suivant l'une quelconque des revendications 116 à 124, 132, 134, 136, 137, 139, 141, 143, 145, 146, 149 5 à 155, 158, 159, 162 et 163, caractérisé par le fait que  $R^1$  représente, dans la formule du composé produit, un atome d'hydrogène.

167.- Procédé suivant l'une quelconque des revendications 125 à 131, 135, 138, 140, 142, 144, 147, 148, 156, 157, 160, 161, 164 et 165, caractérisé par le fait que  $R^1$  représente, dans la 10 formule du composé produit, un atome d'hydrogène.

168.- Procédé suivant l'une quelconque des revendications 116 à 124, 132, 134, 136, 137, 139, 141, 143, 145, 146, 149, 155, 158, 159, 162, 163 et 166, en substance comme décrit ci-dessus avec référence à l'un quelconque des exemples 1 à 49.

15 169.- Procédé suivant l'une quelconque des revendications 125 à 131, 133, 135, 138, 140, 142, 144, 147, 148, 156, 157, 160, 161, 164, 165 et 167, en substance comme décrit ci-dessus avec référence à l'un quelconque des exemples 50 à 80.

20 170.- Composés hétérocycliques suivant la revendication 11, préparés par le procédé suivant l'une quelconque des revendications 116 à 124, 132, 134, 136, 137, 139, 141, 143, 145, 146, 149, 155, 158, 159, 162, 163, 166 et 168.

25 171.- Composés hétérocycliques suivant la revendication 10, préparés par le procédé suivant l'une quelconque des revendications 125 à 131, 133, 135, 138, 140, 142, 144, 147, 148, 156 157, 160, 161, 164, 165, 167 et 169.

172.- Composés suivant la revendication 10, en substance comme décrit ci-dessus avec référence à l'un quelconque des exemples 1 à 49.

30 173.- Composés suivant la revendication 10, en substance comme décrit ci-dessus avec référence à l'un quelconque des exemples 50 à 80.

Bruxelles, le 3 septembre 1971.

P. Pon. de JOHN WYETH & BROTHER LIMITED.

OFFICE KIRKPATRICK-G.C. PLUCKER.

